ESTRATTO
*dall'*Archivio di Psichiatria, Medicina Legale ed Antropologia Criminale
VOL. XXVII

Dott. ENRICO MARTINI
Assistente alla Clinica Operativa della R. Università di Torino.

ET 32

CONTRIBUTO CLINICO
ALLA
CURA CHIRURGICA ED ALLA PATOGENESI
DEL
MORBO DI BASEDOW

FRATELLI BOCCA, EDITORI
LIBRAI DI S. M.
—
TORINO
MILANO - ROMA - FIRENZE
Deposito per Napoli e Provincia: Società Commerciale Libraria - Napoli.
1905

ESTRATTO
*dall'*Archivio di Psichiatria, Medicina Legale ed Antropologia Criminale
VOL. XXVII

Dott. ENRICO MARTINI
Assistente alla Clinica Operativa della R. Università di Torino.

CONTRIBUTO CLINICO
ALLA
CURA CHIRURGICA ED ALLA PATOGENESI
DEL
MORBO DI BASEDOW

FRATELLI BOCCA, EDITORI
LIBRAI DI S. M.
—
TORINO
MILANO - ROMA - FIRENZE
Deposito per Napoli e Provincia: Società Commerciale Libraria - Napoli.
1905

Clinica Operativa della R. Università di Torino
diretta dal Prof. CARLE

CONTRIBUTO CLINICO ALLA CURA CHIRURGICA ED ALLA PATOGENESI DEL MORBO DI BASEDOW

pel Dott. ENRICO MARTINI, *Assistente*

Il rapporto tra tiroide e morbo di Basedow forma argomento di grande discussione nel campo della medicina e chirurgia. Numerosi e lunghi lavori vennero fatti riguardo la natura, sindrome e cura del gozzo esoftalmico; la sintomatologia di questa malattia è oggi ben conosciuta, non così può dirsi della patogenesi e terapia.

Il numero delle teorie emesse per spiegare lo sviluppo del Basedow dimostra evidentemente il disaccordo degli Autori a questo proposito; il trattamento di questa affezione con diversi mezzi terapeutici, con svariati metodi operativi, se da una parte ci fa vedere i molteplici tentativi che si fanno e le difficoltà che s'incontrano per combatterne l'esito funesto, dall'altra parte ci indica pure che non possediamo circa la cura una linea di condotta ben tracciata e sicura, che possa servire per tutti i casi.

Sarebbe importante per la questione terapeutica che si venisse ad un accordo a proposito dell'essenza della malattia, ma per ora ciò costituisce un puro desiderio, perchè, fra le tante teorie enunciate, due specialmente si contendono il campo in modo inconciliabile; secondo l'una si tratterebbe di una malattia del sistema nervoso (delle fibre del simpatico, midollo, corpi restiformi, ecc.) senza substrato anatomico, cioè di una nevrosi; secondo l'altra si

tratterebbe invece di un eccesso o di un'alterazione morbosa della secrezione della tiroide.

Però una gran parte degli Autori ritiene la teoria di Möbius la più attendibile, poichè solo con essa si riesce a spiegare la sindrome clinica, certi reperti anatomo-patologici ed i successi innegabili che si ottengono colla cura chirurgica.

Che la teoria di Möbius abbia dato un nuovo indirizzo riguardo il trattamento del morbo di Basedow, a favore dell'intervento chirurgico, viene chiaramente dimostrato dalle numerose statistiche pubblicate in questi ultimi tempi; cosicchè le operazioni fatte a tal proposito sulla ghiandola tiroidea superano ormai il numero di 400.

***

Il prof. Carle, nel suo pregevole *Contributo alla chirurgia del tiroide* (Torino, tip. Roux e Frassati, 1899) ha fatto un accurato studio clinico ed anatomo-patologico sopra una numerosa statistica personale riguardante casi di gozzo operati con risultati felicissimi, ed ha pure illustrato 5 casi di morbo di Basedow, curati mediante l'intervento chirurgico con esito soddisfacente.

L'egregio professore ha fatto ancora accenno a 3 altri ammalati di gozzo di Basedow operati con buon risultato; ma, siccome l'osservazione di essi era troppo recente, non li ha computati nella sua statistica; perciò, limitandosi solo ai risultati operativi dei primi 5 casi, ebbe a concludere: « Quantunque non si possa dare « ancora un giudizio definitivo, anche perchè buona parte dei casi « non fu seguita abbastanza a lungo, tuttavia, senza alcun dubbio, « possediamo la prova che l'intervento chirurgico esercita un'in- « fluenza favorevole sulla sindrome di Basedow. Certamente non « tutti i gradi, nè tutte le forme di questa malattia possono da « esso ottenere un miglioramento, nè in tutti i casi è consigliabile « l'intervento; ma in quelle forme non troppo avanzate ed in cui « tra i sintomi predomina lo struma pulsante, si posson con questo

« intervento ottenere dei miglioramenti ed anche delle guari-
« gioni..... ».

***

Dal 1899 al 1904 vennero operati dal prof. Carle altri 7 malati di morbo di Basedow, che, aggiunti ai surriferiti casi, sommano in tutto 15 casi.

Sopra questo materiale clinico, col permesso dell'illustre Maestro, voglio fare alcune considerazioni sulla terapia e patogenesi del Basedow; tali considerazioni troveranno anche un appoggio nei risultati sperimentali ottenuti da un mio studio sull'azione dei nervi tiroidei e sull'influenza della loro resezione sulla ghiandola.

Nei suddetti casi non sono annoverate le forme incomplete di Basedow, ovvero le forme fruste, pseudo-basedow, ad esempio quelle forme che sono date dalla presenza dello struma e tachicardia; coincidenza frequente che si può osservare in malati di gozzo comune; ma solo le forme vere, genuine; presentanti la nota sindrome classica. La diagnosi venne fatta da medici e chirurghi assistenti, confermata dal prof. Carle, Direttore della sezione chirurgica, e dal prof. Graziadei, Direttore della sezione medica dell'Ospedale Mauriziano Umberto I.

Dirò subito che la maggior parte dei casi subì, prima dell'operazione, la cura interna con poco o nessun effetto.

Nell'esposizione della storia clinica dei singoli casi procurerò d'essere breve, evitando i dettagli minuti, descrivendone per sommi capi i sintomi ed attenendomi alle particolarità più interessanti che riguardano il trattamento chirurgico ed i relativi risultati.

***

1° Caso. — B. S. Catterina, d'anni 39, da Vinovo, casalinga, maritata senza prole; entra all'Ospedale li 5 dicembre 1890.

Gentilizio sano. Prime mestruazioni a 15 anni. Nessuna malattia di importanza durante la gioventù. A 24 anni prese marito; 2 anni dopo ebbe un aborto ed in seguito le mestruazioni divennero irregolari.

Nove anni fa, s'accorse di una tumefazione alla parte antero-inferiore del collo, che andò sensibilmente ingrossandosi fino a raggiungere il volume attuale. Durante questo tempo l'ammalata di tanto in tanto veniva colta da cefalea, da palpitazione e dolori alla regione cardiaca e da capogiro; ma, mentre prima tali disturbi avvenivano a periodi ed erano non molto gravi, in questi ultimi anni gli accessi accadevano più frequentemente ed erano più forti e venivano seguiti da debolezza generale, sudore profuso e da insonnia.

Esame obbiettivo. — Donna di costituzione scheletrica normale, stato di nutrizione deperito, espressione della faccia sofferente, leggiero esoftalmo bilaterale.

Al collo palpasi un tumore grosso quanto un pugno che interessa tutto il lobo tiroideo sinistro, distintamente pulsante, mobile, coi movimenti di deglutizione; il tumore è sferico a superficie liscia, non aderente alla cute, il lobo tiroideo destro è poco ingrossato.

Cuore nei limiti d'ottusità normale, toni puri ma frequenti, polso 115-120, dietro a movimenti aumenta a 130-135.

Esame dell'addome negativo. Tremore vibratorio all'estremità superiore. Si tiene per un po' l'ammalata in osservazione, sottoponendola ad una cura igienico-dietetica.

Operazione (15 dicembre). — Estirpazione del lobo sinistro e resezione parziale del destro. Narcosi cloroformica ben tollerata, operazione spedita, nessun accidente spiacevole, emostasi accurata, si pone un piccolo drenaggio all'estremo inferiore della ferita.

Decorso. — Febbre ai primi giorni d'operazione, temperatura massima 38,5, diminuzione abbastanza rapida dei fenomeni basedowiani; la tachicardia si riduce dopo alcuni giorni a 90-95 pulsazioni al minuto; scompare tosto il senso d'oppressione al petto ed il senso di calore al capo; la paziente non soffre più le vertigini, d'insonnia.

Al 10° giorno la ferita è completamente chiusa. Miglioramento rapido delle condizioni generali. La malata esce dall'Ospedale pressochè guarita, poichè della sindrome basedowiana persiste solo l'esoftalmo, benchè in grado più leggiero.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Tumore sferico, di consistenza pastosa, alla sezione offre una superficie rossastra omogenea, finamente granulosa.

All'esame microscopico presenta tutti i caratteri dello struma iperplastico,

costituito da follicoli più o meno sviluppati, di varia forma e grossezza, rivestiti da cellule epiteliali cubiche, disposte sovente ad un unico strato con contenuto colloideo, piuttosto scarso, colorabile coll'eosina. Lo struma interlobulare ed interfollicolare non è abbondante. Si osserva una ricca distribuzione di vasi.

Condizioni dell'ammalata osservata a 4 ed a 9 anni dopo l'operazione. — La paziente venne riveduta nel 1894 dal prof. Carle, e venne trovata in condizioni generali abbastanza buone, senza gravi disturbi nervosi; soltanto che il miglioramento riguardo la frequenza del polso, non s'è mantenuto costante, poichè dava abitualmente 105 battute, e l'esoftalmo persisteva ancora, benchè in grado non molto pronunciato. Il lobo tiroideo destro si presentava un po' ingrossato, ma l'ammalata ha rifiutata una seconda operazione, e perciò le venne consigliata una cura medica.

Riesaminata nel 1899, cioè nove anni dopo l'operazione, non si trovarono aumentati i suddetti fenomeni basedoviani, e venne constatato persistere il miglioramento.

*
* *

2° Caso. — F. Pia, d'anni 22, da Torino, nubile; entra in Ospedale il 3 aprile 1891.

Padre vivente e sano. Ereditarietà materna nevropatica, 2 fratelli maggiori d'età stanno bene.

Venne affetta da bambina da scarlattina, soffrendo d'anemia all'età di 13 anni, venne curata coi ferruginosi. A 15 anni mestruò.

La presente malattia incominciò a diciotto anni con fenomeni di prostrazione morale, cefalea, spossatezza e cardiopalmo alla minima fatica. Sottoposta ad una cura medica, migliorò assai; ma il miglioramento fu transitorio, perchè i suddetti disturbi s'aggravarono coll'insorgenza di fenomeni convulsivi in forma d'accessi. In seguito l'ammalata notò un ingrossamento alla regione tiroidea. Fece per la presenza del gozzo uso di pomate, prese di nuovo dei rimedi per via interna, ma con nessun profitto.

Stato presente. — Costituzione scheletrica normale, pannicolo adiposo scarso, pelle e mucose visibili pallide. Polso 120-125, respiro 25, temperatura 37,5. Esoftalmo bilaterale, ma più accentuato a destra.

Rilevasi uno struma bilaterale pulsante con fenomeni asfittici, le carotidi sono dotate di movimenti vibratorî. Facendo elevare gli arti superiori colle dita divaricate, si osserva un tremore a rapide oscillazioni.

Operazione (10 aprile). — Resezione del lobo destro della tiroide e legatura delle arterie tiroidee di sinistra.

Operazione laboriosa per l'estrema vascolazione del gozzo, ma, procedendo rasente la capsola si riesce a mettere in evidenza i vasi, che vengono pinzati prima di essere tagliati, emostasi con ago armato di catgut, sutura incompleta della ferita, piccolo drenaggio.

Decorso. — Scomparsa immediata dei disturbi respiratori, miglioramento rapido e progressivo della frequenza del polso. Al 2° giorno si toglie il drenaggio, non lo si rimette più e si lascia chiudere la piccola apertura della ferita. Leggiera febbre, 38,5. Diminuiscono di intensità i fenomeni nervosi; il sonno resta più tranquillo. Al 6° giorno si tolgono i punti. L'ammalata al 15° giorno lascia l'Ospedale in buone condizioni generali.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Il lobo destro della tiroide si presenta grosso quanto un uovo di tacchino a superficie leggermente bernoccoluta, di consistenza carnosa; alla sezione offre un aspetto un po' variegato, cioè in esso si scorgono parti rammollite di diverso colore. All'esame microscopico si riscontrano parti aventi tutti i caratteri di produzione adenomatosa accanto ad altre parti aventi caratteri regressivi, cioè fusione di follicoli colla formazione di cavità cistiche, cisti da dilatazione. Fra follicoli ben sviluppati esistono pure isole di epiteli a disposizione concentrica, con un solo accenno a vacuolizzazione centrale. Il contenuto colloideo in taluni alveoli è d'aspetto granuloso e scarso. Si notano pure zone d'infiltrazione emorragica. Grande abbondanza di vasi neoformati.

Condizioni dell'ammalata osservate a vario intervallo dopo l'operazione. — L'ammalata dimorando a Torino, venne più volte riesaminata dal professore Carle: la tiroide rappresentata dal lobo sinistro venne trovata ancora un po' ingrossata, ma di consistenza dura e senza sintomi vascolari; l'impulso cardiaco non più diffuso e forte, polso 75-80; non è stato più rilevabile alcun fenomeno nervoso degno di nota. Scomparso ogni sintomo oculare. Maritatasi ha avuto gravidanze normali, condotte bene a termine.

***

3° Caso. — B. Angela, d'anni 31, contadina da Castelrosso, maritata; entra in Ospedale li 14 maggio 1891.

Anamnesi famigliare negativa, nessun gozzo. A 15 anni venne affetta da ileotifo. Mestruò a 17 anni; prese marito a 20 anni; ebbe due gravidanze, di

cui la prima fu normale con parto fisiologico, la seconda invece fu seguita da un parto laborioso per cui venne applicato il forcipe; puerperio irregolare con febbre.

L'ammalata aveva rilevato che durante quest'ultima gravidanza il collo si era ingrossato. Dopo il puerperio la tumefazione del collo subì un rapido aumento accompagnato da debolezza generale, sensazione d'oppressione ed affanno al petto, da irrequietezza e senso di calore al capo. Dovette slattare il bimbo e dopo un anno di sofferenze più o meno continue, insorgendo poi disturbi respiratori e gastro-intestinali, venne consigliata a recarsi all'ospedale.

Esame obiettivo. — Donna molto deperita. Color della cute pallido-giallastro con macchie brunastre alle guancie e collo. Polso 115, respiro affannoso, dispnea grave. Occhi molto sporgenti, evidente il sintomo di Graefe. Sudori profusi pel corpo.

Al collo riscontrasi un gozzo voluminoso, di consistenza molle, dotato di movimenti pulsatori; sul tumore si odono rumori vasali distinti, sincroni colla sistole cardiaca, tremore solo alle dita. Area di ottusità del cuore aumentata, soffio sistolico alla punta.

Operazione (15 maggio). — Legatura delle 4 arterie tiroidee col metodo di Velpeau, messe a nudo le arterie vengono legate con doppio laccio di catgut e tagliate fra i due lacci. Operazione fatta senza narcosi generale, solo coll'anestesia locale per le gravi condizioni del cuore e respiro; si deve interrompere l'atto operativo due volte per accessi dispnoici minaccianti asfissia; operazione piuttosto lunga e di non facile tecnica. Sutura completa della cute.

Decorso. — Miglioramento immediato e progressivo dei disturbi respiratori e dei sintomi cardio-vascolari; i sintomi nervosi e quelli oculari impiegano maggior tempo ad essere modificati.

Non s'osservano fenomeni di cachessia strumipriva, vero segno che la tiroide è ancor sufficentemente nutrita. Guarigione per prima della ferita. Il gozzo si riduce circa ad un terzo del suo volume primitivo, divien più consistente, e sopra di esso, applicando la mano, non s'avvertono più movimenti d'espansione.

L'ammalata esce dall'ospedale molto soddisfatta con uno stato di nutrizione migliore; persistono ancora, benchè diminuiti, alcuni disturbi nervosi e l'esoftalmo.

Condizioni dell'ammalata osservate ad un anno ed a dieci anni dopo l'operazione. — Riveduta un anno dopo dal prof. Carle, fu constatato persi-

stere il miglioramento, anzi questo fu trovato in grado assai avanzato, cosicchè l'ammalata si poteva dire guarita.

Dieci anni dopo venne allo stesso Ospedale per esser operata di un'ernia crurale e fu riscontrato: tiroide grossa quanto un piccolo uovo, di consistenza dura e senza segni vascolari; fenomeni cardio-vascolari scomparsi, ottusità cardiaca impicciolita, persistenza però del soffio sistolico alla punta; tremore ed esoftalmo scomparso; condizioni generali buone. La donna ha sopportato l'operazione d'ernia crurale bene, con decorso post-operativo ottimo.

***

4° Caso. — G. Giovanni, d'anni 31, di Lodi, celibe, di professione geometra; entra in Ospedale li 20 febbraio 1894.

Il padre affetto da gozzo, madre morta in tarda età di polmonite. Durante la gioventù andava soggetto a cefalea ed emorragie nasali. Venne dichiarato inabile al servizio militare per deficenza di torace. Da 4 anni soffre di rumore agli orecchi, insonnia e patema d'animo, ed attribuisce l'origine del suo malessere ad uno spavento provato. Tumefazione della tiroide datante da tre anni; dovette in questi ultimi tempi desistere dal lavoro per la forte palpitazione ad ogni fatica, per la debolezza visiva e prostrazione delle forze.

Stato presente. — Uomo di costituzione fisica debole, magro, color della pelle pallido. Polso 110, sguardo rigido, occhi sporgenti. Entrambi i lobi tiroidei ingrossati, massime il destro; alla palpazione del gozzo si sentono fremiti. Tremore diffuso agli arti, lingua e labbra.

Si intraprende una cura dietetico-igienica, preparatoria per l'atto operativo.

Operazione (1° marzo). — Resezione del lobo destro e legatura delle due tiroidee di sinistra; operazione fatta coll'anestesia locale. Isolato il lobo destro si pongono Klemmer presso il lobo sinistro cioè sulla parte di tiroide da resecare, per evitar l'emorragia; per mezzo della stessa incisione (alla Kocher), si pratica la legatura delle tiroidee di sinistra, avente lo scopo di arrestare lo sviluppo del rispettivo lobo; emostasi perfetta, sutura parziale e zaffo.

Decorso. — Non collasso post-operatorio; al 2° giorno d'operazione si nota un'accentuazione di tutti i fenomeni basedowiani, aumento di frequenza del polso 135, 140; respiro frequente 28; disfagia, maggior irrequietezza; sudori profusi; forte sensazione di calore; febbre elevata 39,5. Si toglie il bendaggio, ma la ferita ha buon aspetto, si rinnova lo zaffo. Si somministrano calmanti.

Il peggioramento dura quattro giorni; al 5° giorno incominciano sponta-

neamente i suddetti fenomeni ad attenuarsi; migliorano innanzi tutto i disturbi respiratori, il polso va via via riducendosi ed in ultimo anche i fenomeni nervosi si modificano.

La ferita è ben granuleggiante; la febbre s'abbassa a 38; le condizioni generali del paziente si fanno più buone. In seguito s'ha miglioramento graduale e progressivo e l'ammalato lascia l'Ospedale al 25° giorno d'operazione in grado di poter tosto riprendere le sue occupazioni.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Struma grosso quanto un uovo, a superfice liscia, di consistenza parenchimatosa; alla regione presenta una superficie d'aspetto midollare carnosa.

All'esame microscopico si nota una struttura prevalentemente iperplastica, data dalla presenza di follicoli più o meno grossi ad epitelio in grande fase d'attività proliferativa, con sostanza colloidea più o meno abbondante contenente spesso dei vacuoli. Si trovano pure tra i follicoli più sviluppati accumuli di epiteli a disposizione concentrica e qualche cisti follicolare. Non si riscontrano focolai degenerativi. Stroma non abbondante; ricchezza di vasi.

Notizie dell'ammalato avute tre anni dopo l'operazione. — Da informazioni del paziente stesso si seppe che i suoi disturbi perduravano ancora, ma non così intensi da non poter dedicarsi alla sua professione di geometra; che era affetto da piccolo gozzo senza risentire molestia, e che i disturbi maggiori erano prodotti da agitazione nervosa ed insonnia. In seguito non abbiamo potuto avere altre notizie.

***

5° Caso. — G. Maddalena, d'anni 50, da Caraglio, contadina, maritata; entra in Ospedale li 12 agosto 1897.

Nata e domiciliata in paese ove il gozzo è endemico; fin dalla giovine età aveva il collo grosso. Ebbe 6 gravidanze condotte bene a termine. Non fece mai malattie di gran entità, ed il gozzo che aveva raggiunto un discreto volume non le dava molta molestia.

A 44 anni incominciò a risentire i disturbi della menopausa, emorragie abbondanti a periodi, accompagnate da inappetenza, cefalea, diarrea. Venne sottoposta ad una cura opportuna, e dopo due anni i disturbi dell'epoca critica cessarono, ma l'ammalata rimase molto indebolita con fenomeni nervosi accentuati e senso di oppressione al petto.

Insorgendo poi fatti dispnoici pell'ingrossamento maggiore del gozzo, venne consigliata a ricorrere all'Ospedale.

Esame obbiettivo. — Donna deperita; color della pelle giallastro, con macchie brunastre simili al cloasma alla faccia. Sporgenza dei bulbi oculari accentuata, evidente il sintomo di Graefe e Stellwag.

Gozzo voluminoso quanto due pugni, con maggior diffusione al lobo sinistro, di consistenza elastica ed in parte cistica, con leggieri movimenti pulsanti; su di esso non si percepiscono netti rumori vasali. L'ottusità del cuore è aumentata; polso 120-140. Sintomi nervosi poco pronunziati; sudore profuso ed edema leggiero agli arti inferiori; dispnea accentuata di notte, massime nella posizione supina.

Operazione (14 agosto). — Estirpazione del lobo sinistro e resezione parziale del destro con anestesia locale. Durante l'atto operativo s'hanno accessi dispnoici; legando le tiroidee ad una certa distanza dal gozzo e ponendo Klemer nel lobo da resecare, s'evita grave emorragia. La trachea è spostata a sinistra e depressa lateralmente. Emostasi perfetta, sutura incompleta della pelle e piccolo drenaggio all'estremo inferiore della ferita.

Decorso. — I fenomeni di dispnea scompaiono subito dopo l'operazione, i sintomi cardio-vascolari non subiscono modificazioni ai primi giorni d'operazione, e lo stesso dicasi riguardo a quelli nervosi; febbre quasi continua 38-39.

Solo verso il 6° giorno, i fenomeni basedowiani restano modificati; diminuisce la frequenza del polso; l'ammalata resta più tranquilla, non si lagna più di sensazione di forti palpitazioni, di calore alla faccia ed incomincia a mangiare con appetito; l'espressione del suo sguardo è meno rigida, e tiene indifferentemente qualunque posizione nel letto senza risentirne molestia.

Il miglioramento è continuo e l'ammalata sottoposta in seguito ad una cura ricostituente si mette tosto in grado di poter riprendere le sue occupazioni abituali. Polso 85; non più sudori profusi, scomparso il tremore, diminuito l'esoftalmo. Esce dall'Ospedale dopo circa un mese e mezzo di degenza.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Gozzo voluminoso, nodoso, di consistenza elastica ed in parte cistica; la superficie di sezione mostra un aspetto variegato, di diverso colore.

All'esame microscopico si notano cisti follicolari di varia dimensione e forma avente il solito rivestimento d'epitelio basso, che talora si presenta in forma di proliferazione papillare, formando sporgenze d'aspetto villoso verso l'interno della cavità cistica, rivestite da epitelio cilindrico; fra le cisti follicolari si osservano tratti di tessuto tiroideo normale, e tratti presentanti zone in fase degenerativa e qualche punto sclerotizzato e calcificato.

Il contenuto delle cisti è dato in parte da sostanza colloidea ed in parte da detriti cellulari. Stroma abbondante, vasi relativamente non numerosi.

Notizie dell'ammalata forniteci dal medico del paese. — Il medico venendo di tanto in tanto all'Ospedale Mauriziano, potè fornire a noi notizie precise delle condizioni fisiche e morali dell'ammalata, le quali sono: tiroide non palpabile, non ingrossata; nessun disturbo respiratorio, ottusità cardiaca impicciolita; polso 75-80; nessun fenomeno nervoso constatabile, esoftalmo scomparso. Condizioni generali buone.

*
* *

6° Caso. — P. Teresa, d'anni 29, da Ferrara, casalinga, nubile; entra in Ospedale li 25 ottobre 1895.

Padre vivente e sano, madre emiplegica; una sorella di minor età è affetta da isterismo.

Durante la gioventù sofferse molto di cloro-anemia; prime mestruazioni a 16 anni, dolorose ed irregolari.

La paziente aveva notato che il collo diveniva più grosso della norma durante il periodo mestruale, e che in tale epoca il suo carattere diveniva più irascibile. In questi ultimi anni l'ingrossamento della parte antero-inferiore del collo non scompariva più col cessare del flusso mestruale, ma persisteva e sensibilmente assumeva proporzioni maggiori. In seguito si lagnava di forti palpitazioni, di sensazione di calore alla faccia e di agitazione nervosa.

Stato presente. — Sviluppo scheletrico regolare. Stato di nutrizione ancora discreto. Esoftalmo poco marcato. Stroma della grossezza di un pugno con maggior sviluppo del lobo destro. Tachicardia accentuata, tremore diffuso, temperatura 37,5 al mattino, 38 alla sera. Si incomincia la cura preparatoria per l'atto operativo.

Operazione (7 novembre). — Estirpazione spedita del lobo destro senza perdita notevole di sangue, tuttavia s'hanno fenomeni di debolezza cardiaca, polso piccolo frequentissimo, per cui si sospende l'atto operativo e si praticano iniezioni d'eccitanti; si vuole praticare una resezione parziale del lobo sinistro pure ingrossato, oppure fare la legatura delle rispettive tiroidee, ma le condizioni dell'ammalata non tollerano un ulteriore atto operativo. Sutura parziale della cute, piccolo drenaggio.

Decorso. — I fenomeni basedowiani non risentono miglioramento sensibile ai primi giorni d'operazione; quindi persiste la frequenza del polso con sensazione molesta di cardiopalmo e di calore; immutati i fenomeni nervosi,

irrequietezza, insonnia. S'ha febbre, 38, che in dati periodi non fissi sale fino a 39, con ciclo incostante; abbondanti sudori con grande debolezza generale.

Al 7° giorno d'operazione i suddetti sintomi incominciano a diminuire, ed il miglioramento sensibilmente progredisce. Il miglioramento tardivo non dipende dalla ferita del collo, perchè è sempre stata ed è ben granuleggiante, e al 12° giorno la si trova chiusa completamente. Esce dall' Ospedale il 25° giorno, con una diminuzione marcata dei suoi disturbi ed in condizioni generali anche migliorate.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Stroma grosso più di un pugno, bernoccoluto, a carattere nodulare, di consistenza relativamente dura; al taglio offre una superficie non omogenea per la presenza di chiazze emorragiche.

All'esame microscopico offre i caratteri dello stroma colloideo, grosse vesciche rivestite da un orlo di cellule piatte e piene di sostanza colloidea, accanto, e fra le grosse vesciche si trovano follicoli d'aspetto normale. La sostanza colloidea si trova piuttosto abbondante, in essa si notano detriti cellulari e la presenza di vacuoli; in taluni punti il contenuto colloideo si presenta di colore quasi trasparente. S'osservano, massime al centro dei nodi, zone d'infiltrazione emorragica con necrosi del tessuto infiltrato. Lo stroma interlobulare ed interfollicolare è molto sviluppato; copiosa è la distribuzione di vasi sanguigni.

Notizie ulteriori dell'ammalata. — Si seppe da notizie appositamente assunte, che l'ammalata risentì solo un passeggiero effetto benefico dall'operazione, perchè tosto i fenomeni basedowiani s'accentuarono dinuovo in unione collo sviluppo d'un secondario gozzo; deperimento generale, insonnia, marasma; morte dopo due anni.

*
* *

7° Caso. — V. Domenica, d'anni 34, da Susa, casalinga, maritata; entra in Ospedale li 30 luglio 1898.

Nella sua famiglia il gozzo è ereditario. Mestruata a 17 anni regolarmente. Prese marito a 24 anni; ebbe 3 gravidanze, di cui le due prime condotte a termine con parto fisiologico, l'ultima finì in un aborto con perdita abbondante di sangue. L'ammalata s'accorse dopo la prima gravidanza dell'esistenza di un nodo grosso come un uovo di piccione alla parte mediana del collo, subito sopra la fossetta del giugolo. Esso non causava nei primi tempi alcun disturbo. Dopo l'aborto venne affetta da pleurite essudativa.

Il gozzo andò via via aumentando di volume; contemporaneamente insor-

sero disturbi respiratori, massime durante le fatiche, accompagnati da forti palpitazioni, da sensazione di calore e da sudore abbondante. Dovette desistere dalle sue quotidiane occupazioni, e stanca delle sue sofferenze, ricorse all'Ospedale e venne accettata in sezione medica.

Stato presente. — Donna di costituzione sana; stato di nutrizione discreto. Color della pelle normale. Occhio destro più sporgente del sinistro. Alla regione tiroidea si trova un tumore del volume di un grosso arancio, costituito da due lobi, di cui il sinistro è più sviluppato. Tumore mobile passivamente e leggiermente pulsante. Sulle tiroidee superiori si sente un distinto rumore di soffio sincrono colla sistola cardiaca. Voce rauca. Impulso cardiaco forte, diffuso, area cardiaca di ottusità normale, toni puri ed alti. Polso 108 in riposo. Si nota un manifesto tremito alle estremità superiori a piccole o rapide oscillazioni.

Dopo un mese di degenza in sezione medica, rimasta senza effetto ogni cura interna, passò in quella chirurgica.

Operazione (1° settembre). — Esportazione del lobo sinistro, resezione parziale del lobo destro e legatura della rispettiva tiroidea inferiore. Operazione spedita, sopportata con narcosi generale senza alcun accidente spiacevole e senza gran perdita di sangue; si lega anche l'arteria tiroidea inferiore del lobo destro per arrestare possibilmente il suo sviluppo ed evitare un ulteriore ingrossamento. Emostasi accurata, satura parziale e piccolo drenaggio in sito.

Decorso. — Dall'operazione riceve innanzi tutto benefico effetto il respiro che divien tranquillo, regolare 18, 20. Secondariamente anche la tachicardia resta influenzata, il polso al 3° giorno è solo 95; diminuisce contemporaneamente la sensazione di cardiopalmo; la temperatura non è elevata, 38. In seguito anche i fenomeni nervosi restano modificati, il sonno diviene tranquillo; il tremore va via via attenuandosi. Le condizioni della ferita sono ottime, questa al 14° giorno d'operazione è guarita completamente.

Lo stato di nutrizione migliora rapidamente e l'ammalata esce dall'ospedale colla scomparsa di gran parte dei fenomeni basedowiani, residuando solo quelli oculari, ma però in grado di minor intensità.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Stroma grosso quanto un arancio, di forma sferica, a superficie liscia, di consistenza resistente; al taglio offre un aspetto parenchimatoso quasi midollare.

All'esame microscopico si riscontra una struttura adenomatosa ed iperplastica;

in taluni punti, massime alla periferia del tumore, notasi la presenza di cilindri cellulari in parte cavi, in parte solidi e ramificati; e fra essi una leggiera infiltrazione leucocitaria, in altri punti si trovano follicoli più o meno sviluppati con contenuto colloideo piuttosto scarso ed un rivestimento d'epitelio cubico, talora disposto in doppia fila.

Fra la forma adenomatosa e quella iperplastica non esiste una divisione netta. Nessun focolaio degenerativo apprezzabile; stroma non molto sviluppato; vasi in discreta abbondanza, sovente si presentano dilatati per modo che tra i follicoli si notano ampi spazi sanguigni pieni di sangue.

Condizioni dell'ammalata osservate 5 anni dopo l'operazione. — Nell'anno 1903, venne la paziente dinuovo accolta in sezione medica per una malattia polmonare (bronchite), e venne constatata dal prof. Graziadei completa guarigione riguardo il basedowiano, cioè tiroide non palpabile, ottusità cardiaca normale, polso 80, fenomeni nervosi dogni di nota assenti, tremore scomparso; non più traccia d'esoftalmo, rima palpebrale regolare, uguale in entrambi i lati, espressione dello sguardo normale. Nessun disturbo subbiettivo riferibile ad affezione basedowiana. Nel termine di un mese guarì della bronchite.

*
* *

8° Caso. — A. Maria, d'anni 47, d'Aosta, contadina, maritata; entra in Ospedale li 10 ottobre 1898.

Nata in paese ove il gozzo è endemico, fin dalla giovine età era colpita da quest'affezione. Mestruò a 18 anni, il flusso mestruale fu sempre irregolare, per quantità, qualità e durata.

Prese marito a 30 anni; nessuna gravidanza. Otto anni fa, mentre portava un carico di legno per la montagna, ebbe a sopportare una grave caduta. Dopo questo accidente stette sempre poco bene, accusava sovente dolori di capo, dorso ed arti; insonnia. In seguito il gozzo assunse proporzioni maggiori, cagionando alla paziente accessi di soffocazione, massime di notte. Ricoverata all'Ospedale di Aosta, col riposo e cura interna di ioduro di potassio ebbe un leggero miglioramento. Insorgendo in questi ultimi tempi disturbi di deglutizione e disturbi gastro-intestinali, venne trasportata all'Ospedale Mauriziano.

Stato presente. — Donna deperita, ha la fisonomia molto sofferente ed un aspetto di agitazione ed ansietà. Sguardo rigido, con espressione di stupore.

Stroma voluminoso bernoccoluto, diffuso ai due lobi tiroidei, presentante movimenti pulsatorî. Area cardiaca aumentata; soffio sistolico alla punta; tachicardia pronunziata.

L'ammalata a stento si regge in piedi, perchè tosto vien colpita da vertigini e contrazioni spasmodiche diffuse; leggiere elevazioni di temperatura. Viene sottoposta prima dell'operazione ad una cura ricostituente.

Operazione (25 ottobre). — Previa anestesia locale si procede alla resezione del lobo destro; s'ha durante l'atto operativo un grave accesso dispnoico minacciante asfissia; si sospende per un po' la dissezione; ristabilitosi il respiro, si pongono klemmer sulle parti di tiroide da resecare e si esporta rapidamente via il lobo destro; si rinunzia alla resezione parziale del lobo sinistro od alla legatura delle arterie rispettive, per le gravi condizioni della paziente.

Decorso. — Collasso post-operatorio, vinto con iniezioni d'eccitanti.

Al 2° e 3° giorno d'operazione s'ha una riacutizzazione dei fenomeni basedowiani, accentuazione dei disturbi respiratori, sensazione penosa di cardiopalmo, polso frequentissimo, 140, sudori profusi, maggior agitazione, temperatura 39, 39,5 fino a 40, a tipo incostante; si somministrano calmanti. Non si zaffa la ferita perchè è ben granuleggiante.

Al 5° giorno i suddetti fenomeni di riacutizzazione incominciano ad attenuarsi; il respiro da 26, si riduce a 22-20: il polso diminuisce di frequenza a 100; i disturbi psichici e nervosi pure si modificano.

In seguito s'ha una diminuzione graduale dei fenomeni basedowiani e l'ammalata lascia l'Ospedale dopo due mesi di degenza in condizioni migliorate.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Stroma voluminoso con nodi di varia grossezza alla superficie, di consistenza piuttosto molle; alla sezione mostra una superficie di vario aspetto, cioè parti rosso-biancastre alternantisi con altre giallastre; alla spremitura fuoresce abbondante liquido rosso-giallastro.

All'esame microscopico si notano grandi vesciche talune completamente piene di sostanza colloidea, altre semivuote ed il tessuto appare costituito da un delicato reticolo a larghe maglie.

In alcuni punti, massime quelli appartenenti ai nodi superficiali, si trova una struttura adenomatosa con un'iperplasia accentuata degli epiteli. La sostanza colloidea ora si presenta trasparente incolorata, ora d'aspetto granuloso e raggrinzato, ora omogeneamente colorata coll'eosina.

Al centro della grossa massa del tumore si trovano cisti da rammollimento, masse amorfe, omogenee, necrotiche, limitate da una parete connettivale, non più tappezzate da epitelio. Il connettivo interlobulare ed interfollicolare è discretamente sviluppato, ed in esso si scorgono vasi sanguigni abbastanza numerosi.

Notizie dell'ammalata avute 4 anni dopo l'operazione. — Il medico primario dell'Ospedale d'Aosta, ci informò che la paziente dovette ricorrere di nuovo, dopo 4 anni, alle sue cure, perchè affetta da grave basedow, con complicazioni cardio-polmonari che le cagionarono in poco tempo la morte.

***

9° Caso. — D. Natalina, d'anni 25, da Alfiano, domiciliata a Torino, nubile; entra in Ospedale li 7 marzo 1899.

Padre vivente, ma soffre di epilessia, madre sana, una sorella maggiore maritata con prole, due fratelli viventi e sani.

Prime mestruazioni a 14 anni, che furono sempre regolari fino a due anni fa; in questo tempo ammalò d'influenza, in seguito incominciò a soffrire di debolezza generale, stanchezza agli arti e di cardiopalmo. Alcuni mesi dopo, l'ammalata notò un ingrossamento del collo accompagnato da sensazione di battiti alle tempia e da agitazione nervosa. Fece cura di bromuri, ioduri e ferro con poco vantaggio, poichè comparvero ultimamente anche disturbi gastrici intestinali con sensazione molesta di prurito.

Stato presente. — Giovane d'aspetto robusto; pannicolo adiposo discreto; cute di colorito pallido; protrusione dei globi oculari poco accentuata; stroma diffuso massime del lobo destro, della grossezza di un uovo di tacchino. Area cardiaca normale ne' suoi limiti con impulso forte; toni netti e sonori; pulsazioni 112; tremito diffuso.

Operazione (15 marzo). — Estirpazione del lobo destro e legatura delle due tiroidee di sinistra. Narcosi ben sopportata; procedendo nella dissezione rasente la capsula, si mettono ben in evidenza i vasi; estirpazione rapida. La legatura delle due tiroidee viene fatta a distanza dal lobo sinistro previo isolamento. Operazione spedita senza alcun incidente. Sutura incompleta della cute e piccolo drenaggio in sito.

Decorso. — Miglioramento immediato e progressivo dei fenomeni basedowiani, leggiera febbre ai primi giorni d'operazione; i sintomi cardio-vascolari diminuiscono in breve tempo, il polso si riduce a 90; scompare il senso di oppressione al petto e quello di calore alla faccia. In seguito migliorano i disturbi gastro-intestinali ed anche i sintomi nervosi restano influenzati. La ferita al 12° giorno si chiude e l'ammalata al 16° giorno lascia l'Ospedale molto soddisfatta.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Stroma sferico, a superficie levigata, ben incapsulato, di consistenza elastica; al taglio presenta una superficie di color rosso grigiastro con tratti d'aspetto giallastro.

All'esame microscopico rilevasi i caratteri di tessuto tiroideo iperplastico, di produzione adenomatosa, e ciò massime verso la periferia, mentre al centro del tumore notansi prevalentemente caratteri regressivi; fusione di due o più follicoli colla formazione di cavità cistiche anfrattuose, con distacco dell'epitelio dalla parete vescicolare e trasformazione dei corpi cellulari in masse ialine, omogenee, a trasparenza vitrea. Il secreto colloideo nelle parti di tumore in fase regressiva si presenta raggrinzato, poco colorato, con detriti cellulari.

Il connettivo non è abbondante, i vasi neoformati in discreta quantità, ed in taluni punti sono molto dilatati.

Condizioni dell'ammalata osservate dopo l'operazione. — L'ammalata domiciliando a Torino, venne più volte a farsi rivedere all'Ospedale, e venne constatata dal prof. Carle la scomparsa completa della sindrome basedowiana, cioè il lobo sinistro della tiroide ancor palpabile ma piccolo, grosso quanto una noce, duro e senza alcun segno vascolare, impulso cardiaco non più diffuso, toni netti ma non forti e sonori, polso 75; persistenza di alcuni fenomeni nervosi ma leggieri ed a tipo nevrastenico; protuberanza degli occhi non più rilevabile. L'esoftalmo impiegò molto tempo a scomparire, poichè era ancor constatabile due anni dopo l'operazione.

*
* *

10° Caso. — C. Annetta, d'anni 23, da Sassari, nubile; entra in Ospedale li 5 settembre 1899.

Padre morto di peritonite; madre e due fratelli viventi e sani. Non fece le malattie esantematiche. Mestruata a 13 anni con qualche disturbo concomitante riferibile a clorosi; successive mestruazioni regolari per periodo di ritorno, ma scarse e di breve durata. Godette in complesso buona salute fino a 3 anni fa; a quest'epoca sofferse di grave infezione ileotifica con fenomeni di meningismo.

Nella convalescenza s'accorse d'una tumefazione diffusa in corrispondenza del corpo tiroideo, poco dolente. Circa un anno dopo sopravvenne un'agitazione assai penosa con grande prostrazione che impedì all'ammalata di dedicarsi alle sue occupazioni; in seguito s'aggiunse affanno di respiro e cardiopalmo alle minime fatiche, senso di bolo e nodo alla gola, tremolìo diffuso, sensa-

zione molesta di calore. Tali fenomeni però avevano dei periodi di remissione più o meno lunghi. Intanto l'ammalata notava che non poteva più chiudere bene le palpebre, e che la vista si indeboliva gradatamente.

Il medico curante, fatta diagnosi di morbo di basedow, fece applicazioni elettriche sopra il tumore tiroideo, prescrisse la digitale, ioduri e calmanti, ma con esito palliativo; somministrò anche la tiroidina, ma ebbe con tale terapia un aumento, anzichè una diminuzione dei fenomeni.

Esame obbiettivo. — Costruzione scheletrica normale, cute e mucose visibili pallide. Esoftalmo pronunciato coi relativi sintomi oculari. Polso 120, facilmente depressibile; respiro 25.

Al collo notasi stroma diffuso ai due lobi tiroidei della grossezza complessiva di un pugno, con movimenti pulsatorî. All'ascoltazione del tumore si odono distinti rumori vasali; forti pulsazioni ai lati del collo date dai grossi vasi. La regione precordiale è sede di impulso diffuso, forte; i toni sono puri.

Tremolìo diffuso, contrazioni spasmodiche muscolari accentuate, tremito alla lingua. L'ammalata è in preda ad agitazione nervosa più o meno continua, prendendo degli atteggiamenti ed espressioni diverse, ora di persona spaventata, ora di persona pensierosa, melanconica. Viene sottoposta prima dell'operazione ad una cura medica.

Operazione (16 settembre). — Resezione totale del lobo sinistro con esportazione parziale del destro; operazione fatta coll'anestesia locale; si lascia solo in sito una piccola porzione ghiandolare del lobo destro, sufficiente però per evitare eventuali fenomeni di tetania e di cachessia strumipriva. Emostasi accurata sempre con ago armato di catgut per impedire un'ulteriore cessione dei lacci. Sutura parziale della pelle e drenaggio.

Decorso. — Questo è relativamente buono; temperatura non elevata, 38. Dopo 48 ore si toglie lo zaffo e non lo si rinnova più, ferita con buon aspetto. In pochi giorni diminuisce il polso; lo stesso dicasi dei disturbi nervosi. L'ammalata non si lagna più di cardiopalmo, di senso di calore al capo; resta più tranquilla ed incomincia a mangiare con discreto appetito. Il miglioramento progredisce e la paziente esce al 20° giorno dall'Ospedale in buone condizioni, persiste però l'esoftalmo quasi intatto.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Stroma grosso quanto un pugno, sferico, di consistenza pastosa; al taglio offre un aspetto omogeneo, di tessuto carnoso, rosso-brunastro.

All'esame microscopico si riscontra prevalentemente una struttura adeno-

matosa, data dalla presenza di tuboli cellulari di varia dimensione e forme, solidi o cavi e sovente ramificati; fra essi notasi pure la presenza di follicoli sviluppati, più o meno pieni di sostanza colloidea. Gli epiteli mostrano grande attività proliferativa; in taluni punti si notano poi gli accumuli cellulari a disposizione concentrica degli elementi con o senza vacuolizzazione centrale.

Attorno ad alcuni tubuli rilevasi infiltrazione leucocitaria. Il connettivo intertubolare ed intervescicolare è piuttosto scarso e dato per lo più da elementi giovani; in esso v'è una ricca distribuzione di vasi neoformati, abbondanti, capillari, sovente dilatati; dimodochè, si scorgono follicoli separati da ampi spazi sanguigni pieni di sangue. Si osservano poi tratti di tessuto tiroideo iperplastico con zone d'infiltrazione emorragica senza necrosi della parte.

La paziente entra in Ospedale un anno dopo, nel 1900, mese di ottobre, per la presenza di un nuovo tumore alla regione tiroidea, accompagnato da disturbi basedowiani.

Al collo, presso la cicatrice, rilevasi un tumore interessante al lobo destro tiroideo, grosso quanto un uovo, dotato di movimenti d'espansione, sincroni colla sistole cardiaca.

I fenomeni basedowiani in questa recidiva, presentano ad un di presso i caratteri uguali a quelli osservati nella prima affezione, però sono di minor intensità. Polso 110, respiro 22; tremolìo diffuso, ma non tanto accentuato; minor agitazione, sudori non copiosi; espressione dello sguardo di persona spaventata. Condizioni generali discrete.

Seconda operazione (7 ottobre). — Esportazione del tumore laboriosissima, per le strette aderenze colla trachea e parti circostanti e per la forte emorragia; si lascia del tumore solo la parte più profonda presso l'istmo, grossa quanto un uovo di piccione.

Decorso. — Dopo due giorni dall'operazione, insorgenza di fenomeni tetanici, che scompaiono tosto colla somministrazione di tiroidina. In seguito diminuiscono pure i sintomi basedowiani e l'ammalata dopo un mese lascia l'Ospedale molto migliorata.

Il tumore recidivato presenta caratteri uguali a quelli descritti riguardo il tumore primitivo.

Nel 1902 ritorna da noi per una seconda recidiva con condizioni generali gravissime ed una fenomenologia basedowiana accentuatissima, per cui il professore Carle non crede più opportuno un terzo intervento.

La paziente muore a casa sua dopo 4 mesi di penose sofferenze.

***

11° Caso. — S. Giuseppe, d'anni 38, da Fossano, panettiere; entra in Ospedale li 3 gennaio 1900.

Padre vivente e sano, madre affetta da gozzo, fratello maggiore ha pure ingrossamento della tiroide.

Fin dalla giovine età aveva notato una tumefazione alla parte antero-inferiore del collo; venne perciò dichiarato inabile al servizio militare.

Abitando poi in sito malarico, venne all'età di 30 anni colto dalla malaria, per cui dovette fare una lunga cura e ritornare al proprio paese.

Cessarono le febbri, ma insorsero in seguito altri disturbi; facile stanchezza, forti palpitazioni e sensazione d'oppressione al petto, massime quando lavorava e stava vicino al forno. Cambiò la professione di panettiere e si mise a fare il contadino. Da principio ne ebbe sollievo, ma poco dopo dovette tralasciare anche questa occupazione, poichè veniva colpito da accessi di cardiopalmo alla minima fatica, accompagnati da senso di calore e da sudori profusi. In pari tempo il gozzo era aumentato molto di volume.

Stato presente. — Uomo di costituzione scheletrica debole, deperito; pelle di color pallido giallastro.

Sporgenza degli occhi poco accentuata. Gozzo distintamente composto di due masse a superficie sferiche, di consistenza elastica, in taluni punti pseudo-fluttuanti. Quella di destra è molto più grossa. Sulle tiroidee superiori si sente un rumore di soffio netto. Colla leggera pressione sul gozzo si produce subito dispnea. Cuore coi limiti di ottusità aumentati; toni puri, ma forti. Polso 118. Tremore limitato solo alle dita. Milza palpabile; non edema agli arti inferiori. Cura preparatoria per l'atto operativo.

Operazione (14 gennaio). — Anestesia locale, estirpazione del lobo destro più grosso; dal lobo sinistro si può enucleare un nodo d'aspetto cistico. L'enucleazione riesce bene, ma s'ha in seguito un gemizio di sangue insistente, per cui si deve ricorrere alla legatura complementare delle tiroidee. Emostasi accurata; ricostituzione dei piani muscolari con suture perdute fatte col catgut; sutura incompleta della pelle, drenaggio.

Decorso. — Per alcuni giorni i sintomi basedowiani persistono, anzi ad essi s'aggiunge la febbre 38,5-39. In seguito risentono benefico effetto dall'operazione i disturbi respiratori; il respiro si fa regolare e tranquillo, poscia anche il polso va via via riducendosi. Soggettivamente il malato si sente

meglio, non si lamenta più di senso d'oppressione al petto e di calore al capo. Tiene a letto qualunque posizione senza risentire disturbo di respiro o venir colto da palpitazione. La ferita si chiude completamente nel 14° giorno. Il paziente vien poi anche sottoposto per le cattive condizioni generali ad una cura medica e dopo un mese e mezzo lascia l'Ospedale pressochè guarito.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Stroma appartenente al lobo destro, grosso quanto un uovo di tacchino, di consistenza parenchimatosa, al taglio offre un aspetto carnoso; il nodo enucleato dal lobo sinistro è sferico, più piccolo, di consistenza molle e pseudo-fluttuante, alla sezione s'ha fuoruscita di liquido giallo-nerastro e si rileva una piccola cavità, cisti da rammollimento, circoscritta da una parete abbastanza spessa data in gran parte da tessuto d'apparenza tiroideo.

All'esame microscopico dello stroma si riscontrano le solite note istologiche del gozzo a carattere iperplastico, già più volte descritto; i preparati del nodo, invece, mostrano una struttura prevalentemente cistica, cioè si notano cisti di varia forma e dimensione fra follicoli più o meno sviluppati. La parete d'alcuni cisti non è più tappezzata dall'epitelio piatto, anzi in taluni punti si può osservare bene il distacco di quest'epitelio, che vien trasformato in corpi omogenei oppure in detriti granulosi. Perciò il contenuto di queste cisti è dato in parte da sostanza colloidea, in parte da residui cellulari, nuclei, pigmenti, ecc. Il tessuto tiroideo che limita poi la cavità surriferita è in gran parte degenerato, trasformato in masse amorfe, circoscritte da setti connettivali che formano la parete di detta cavità.

Notizie dell'ammalato avute tre anni dopo l'operazione. — Da notizie appositamente assunte dal medico di Fossano, si seppe che il malato aveva ripreso regolarmente la sua professione di panettiere, non risentendo più alcun disturbo della malattia sopportata e che della sindrome basedowiana residuava solo un leggier grado d'esoftalmo.

*
* *

12° Caso. — B. Antonietta, d'anni 41, da Valsalice, casalinga, maritata; entra in Ospedale li 9 novembre 1901.

Padre e madre morti a tarda età; due fratelli ed una sorella viventi e sani. Nessun gozzo in famiglia. Mestruata a 15 anni regolarmente. Non sofferse di malattie di qualche entità durante la gioventù. Maritata a 22 anni, ebbe 7 gravidanze, tutte condotte a termine con parti normali.

Cinque anni fa, senza causa nota, venne colta da disturbi gastro-intestinali con debolezza generale, e grave dimagramento; in pari tempo soffriva di sete intensa, di cefalea ed agitazione; le urine erano abbondanti e limpide. Venne ricoverata in Clinica medica generale diretta dal prof. Bozzolo. Fu fatta diagnosi di diabete, e dopo una cura piuttosto lunga stette discretamente bene per un anno.

In seguito insorsero fenomeni di cardiopalmo e di tremore diffuso a tutto il corpo con sudori abbondanti ad ogni minima fatica. Ricorse di nuovo allo Ospedale di S. Giovanni. I medici riscontrando ingrossamento della tiroide ed esoftalmo, somministrarono alla paziente bromuri, ioduri, le fecero varie applicazioni elettriche, ma con poco giovamento. Allora l'ammalata cambiò ambiente e si recò in un sito vicino al mare. Provò la cura dei preparati tiroidei, ma con peggioramento; stanca di queste lunghe e penose sofferenze ed avendo saputo che il gozzo le era causa di tutti i mali, venne dal prof. Carle, per l'opportuna operazione.

Stato presente. — Donna molto deperita; color della cute pallido-terreo, con macchie alla faccia simili al cloasma. Sporgenza dei bulbi oculari accentuata.

La tiroide è uniformemente ingrossata, del volume complessivo di un arancio, di consistenza pastosa con movimenti di espansione sincroni col polso. Evidenti pulsazioni delle carotidi; fenomeno di Graefe e di Möbius.

Polso piccolo, aritmico, frequentissimo, 130-140; regione precordiale, sede di un impulso diffuso, forte; area cardiaca aumentata nei suoi limiti.

L'ammalata è in balìa ad agitazione ed angoscia grande; non è più possibile il cammino normale e dopo esser stata per breve tempo in posizione eretta, vien colpita da tremore agli arti, le si piegano le ginocchia, resta colpita da vertigine e cade a terra. Febbre intermittente 37,5 e 38,5.

Per l'alto stadio della sindrome basedowiana e per le condizioni generali gravi, il prof. Carle non crede conveniente un intervento chirurgico e consiglia di sottoporre l'ammalata ad una cura ricostituente e sedativa.

Dopo circa un mese di cura, l'ammalata è leggermente migliorata, però non ancora in grado di poter subire un'operazione senza incorrere in seri pericoli, ma la paziente vuole essere operata ad ogni costo, perchè non ha più fiducia nella cura medica.

Vista l'insistenza dell'ammalata il prof. Carle si decide di intervenire coll'anestesia locale.

Operazione (10 dicembre). — Resezione del lobo destro, operazione spedita senza alcun accidente spiacevole, emostasi perfetta; sutura parziale e zaffo.

Decorso. — Peggioramento rapido dei sintomi basedowiani; febbre alta, polso filiforme e frequentissimo, disfagia, irrequietezza ed ambascia maggiore.

Al 3° giorno insorgenza di fenomeni di bronco-polmonite acuta con dispnea accentuata e grave prostrazione. La ferita presenta nulla di notevole che possa mettersi in rapporto colla grave fenomenologia. Si pratica l'ipermoclisi, si fanno svariate iniezioni, l'ammalata cade in delirio e muore in quarta giornata.

All'autopsia si trovano i caratteri della polmonite diffusa al lobo medio ed inferiore del polmone destro; grande ipostasi alla base del polmone sinistro. Ventricolo sinistro del cuore ipertrofico; evidenti segni di insufficienza valvolare, la valvola mitrale specialmente è inspessita con margini raggrinzati, ostio mitralico ampio; ventricolo destro dilatato e pieno di evaguli fibrinosi; muscolatura del cuore di color brunastro e d'aspetto non degenerato. Reni piccoli, atrofici, presentanti lesioni di nefrite cronica. Non fu trovata iperplasia della ghiandola timo, nè alcuna alterazione apprezzabile al sistema nervoso centrale periferico.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Struma grosso quanto un arancio, un po' consistente, sferico; al taglio mostra la presenza di zone di infiltrazione emorragica, in forma di chiazze rosso-brune.

L'esame microscopico ci fa conoscere i caratteri di un gozzo follicolare comune, in cui si osserva prevalentemente la struttura iperplastica; però in taluni punti questo passa sensibilmente nella struttura adenomatosa senza linea di demarcazione. Degno di special menzione è il riscontro di frequenti zone più o meno diffuse di un'infiltrazione emorragica, sovente con necrosi del tessuto tiroideo corrispondente. Lo stroma è piuttosto sviluppato; i vasi sono abbondanti con capillari dilatati ben visibili tra i follicoli.

***

13° Caso. — T. Marco, d'anni 43, da Casalgrasso (Cuneo), ammogliato, contadino; entra in Ospedale li 6 giugno 1902.

Padre morto a 60 anni; madre tuttora vivente ed è affetta da gozzo; un fratello vivente e sano.

Fin da giovine aveva notato un ingrossamento alla parte antero-inferiore del collo. Godette però sempre buona salute; non sofferse di malattie veneree o sifilitiche. Ammogliato a 30 anni, è divenuto padre di tre figliuoli. Alla età di 35 anni, venne colto da forte reumatismo articolare, che l'obbligò a letto per lungo tempo. In seguito l'ammalato si lagnava di palpitazione e di

oppressione al petto, fenomeni che avvenivano a periodi. Il medico curante, credendo trattarsi di affezione cardiaca, postuma al reumatismo, somministrò digitale e ioduro potassico. Con questa cura e col riposo, potè poi riprendere il suo lavoro. Stette discretamente bene per due anni; dopo questo tempo notò un ingrossamento rapido del gozzo ed una sporgenza insolita degli occhi; il tutto associato a spossatezza generale, cardiopalmo e sensazione di calore, per cui dovette desistere dalla sua occupazione. Insorgendo in seguito fenomeni di soffocazione, massime durante la notte, venne all'Ospedale.

Esame obbiettivo. — Uomo di costituzione robusta, muscolatura ben sviluppata; pannicolo adiposo discreto; color del viso rossastro da congestione.

Il paziente si lagna di dolori alle tempia e dietro gli occhi e di rumori alle orecchie.

Esoftalmo bilaterale pronunciato; evidenti i relativi sintomi oculari (Graefe, Stelwag).

Stroma voluminoso diffuso ai due lobi; il sinistro è grosso quanto un pugno, il destro come un uovo; anche il lobo mediano è ingrossato. Il tumore presenta una pulsazione espansiva; all'ascoltazione s'odono su di esso evidenti soffi, massime in corrispondenza del decorso delle tiroidee superiori. Vene superficiali del collo turgide con movimenti vibratorî. Ottusità cardiaca aumentata, l'urto della punta è assai diffuso, rumore sistolico, tachicardia, polso celere e molle, di varia frequenza a seconda se il malato è o no in riposo, al minimo sforzo o movimento s'accelera, divenendo fino a 130-140 al minuto.

Tremore, massime alle dita, labbra e lingua. Leggiero edema ai malleoli. L'ammalato, massime di notte, s'alza da letto di soprassalto in preda ad accesso di soffocazione, con sensazione di calore alla faccia e capo e d'oppressione al petto. Si consiglia al malato riposo assoluto e la maggior tranquillità, e gli si somministra digitale e calmanti; ma non s'ottiene un po' di calma, per cui si deve procedere all'operazione coll'anestesia locale.

Operazione (8 giugno). — Esportazione del lobo sinistro e mediano, resezione parziale del lobo destro; di questo si lascia in sito solo un terzo irrorato dalla tiroidea superiore di destra, perchè quella inferiore vien legata molto in basso verso la sua origine.

Operazione laboriosa per l'imponente emorragia.

Decorso. — Peggioramento dei sintomi basedowiani con febbre alta, 39-40, ai primi giorni d'operazione; in seguito s'ha un miglioramento lento, ma continuo; il respiro si fa regolare, il polso si riduce a 90-95; diminuisce il senso d'oppressione al petto, scompaiono i rumori alle orecchie, i dolori al capo

e la congestione alla faccia. Dopo 10 giorni di miglioramento, improvvisamente insorgono fenomeni tetanici, che tosto scompaiono colla somministrazione di tiroidina. L'ammalato esce dall'Ospedale dopo due mesi di degenza, in buone condizioni; persiste il soffio sistolico alla punta del cuore, e della sindrome basedowiana residua solo l'esoftalmo, benchè in minor grado.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Stroma voluminoso, bernoccoluto per la presenza di nodi alla sua superficie, di cui alcuni hanno una consistenza cistica, altri parenchimatosa. Spaccato il tumore, lascia scolare discreto liquido giallo-sbiadito.

All'esame microscopico s'hanno diversi reperti; alcuni nodi mostrano evidentemente caratteri di tessuto tiroideo adenomatoso, rappresentato da isole, accumuli cellulari con o senza vacuolizzazione centrale e da tubuli solidi o cavi e talora ramificati; altri nodi sono costituiti da cisti follicolari di varia grandezza con contenuto non omogeneo, ma granuloso per la presenza di detriti cellulari e talora raggrinzati.

La massa principale del tumore rappresenta uno stroma colloideo; grosse vesciche separate tra loro da esili setti connettivali, rivestite da un orlo di cellule piatte, contenenti sostanza colloidea, per lo più omogenea, poco colorata, con scarsi vacuoli, di cui taluni sono tra l'orlo cellulare ed il secreto colloideo, altri in mezzo al secreto stesso. In taluni punti fra le grosse vesciche si trovano agglomerazioni cellulari, ammassi di epiteli in via di proliferazione. Stroma in scarsa quantità; i vasi al contrario sono ben sviluppati e piuttosto numerosi.

Condizioni dell'ammalato osservate tre anni dopo l'operazione. — Dietro nostro invito l'ammalato venne poco fa a farsi vedere all'Ospedale. Venne trovato in condizioni generali buone; non accusava più alcun disturbo di respiro, nè cefalea e senso di calore; polso 80; ottusità cardiaca impicciolita, impulso non diffuso, toni non forti, al collo non si notò ingrossamento del lobo tiroideo residuo; questo era ancor palpabile, ma non presentava alcun segno vascolare. Persisteva il soffio sistolico alla punta del cuore ed un leggiero grado d'esoftalmo.

***

14° Caso. — V. Angela, d'anni 24, da Vigone, domiciliata a Torino, sarta, nubile; entra in Ospedale li 7 maggio 1903.

Padre vivente e sano; madre morta di polmonite; una sorella ed un fratello stanno bene.

Mestruò a 13 anni regolarmente. A 17 anni venne colta da ileo-tifo: durante la convalescenza notò tumefazione dolente alla regione tiroidea, che diminuì in seguito all'uso di pomate. La tumefazione divenuta più piccola rimase indolente e stazionaria per due anni; dopo questo tempo, senza causa apprezzabile, incominciò a crescere sensibilmente. Ricorse di nuovo all'uso di pomate, ma invano. Sofferse di patemi d'animo per una passione amorosa. Ebbe gravi perturbamenti nella sfera genitale, amenorrea e dismenorrea. Contemporaneamente il suo carattere divenne più eccitabile ed irrequieto e di tanto in tanto veniva colpita da accessi di cardiopalmo, seguiti da grande prostrazione. Da una cura medica prolungata non trasse alcun vantaggio, lo stesso dicasi riguardo l'opoterapia, anzi dovette abbandonare la cura tiroidea perchè i suoi disturbi aumentavano d'intensità.

Stato presente. — Sviluppo scheletrico normale, stato di nutrizione discreto, color della cute e mucose visibili pallide.

Protruzione del bulbi oculari leggera.

Stroma bilaterale di piccolo volume, presentante movimenti vibratorî sincroni colla sistole cardiaca.

Area d'ottusità cardiaca normale; toni rinforzati con soffio anemico sulla polmonare.

Facendo alzare e tenere orizzontalmente al corpo gli arti superiori colle dita divaricate si scorge un tremito a piccole oscillazioni. Non s'ha tremolìo in altre parti del corpo.

Operazione (15 maggio). — Narcosi generale, legatura delle quattro arterie tiroidee col metodo di Velpeau; messe a nudo, le arterie vengono legate ad una certa distanza dal loro ingresso nel gozzo, cioè presso la loro origine. Sutura completa della cute.

Decorso. — Diminuzione immediata e progressiva dei fenomeni basedowiani; i primi a risentire benefico effetto sono i disturbi cardio-vascolari; in secondo luogo anche quelli nervosi restano notevolmente modificati.

Guarigione per prima delle ferite. Non s'osservano fenomeni di tetania nè di cachessia strumipriva, vero segno che la tiroide è ancor sufficientemente nutrita a mezzo del circolo collaterale. Il gozzo si riduce ad un terzo del suo volume primitivo, divien più consistente e non mostra più alcun segno vascolare.

Condizioni dell'ammalata osservate due anni dopo l'operazione. — L'ammalata, riveduta da noi e dal prof. Carle in quest'anno, non presentava più

alcun fenomeno rimarcabile di Basedow; cioè tiroide grossa quanto un piccolo uovo, consistente; fenomeni cardio-vascolari scomparsi, lo stesso dicasi riguardo a quelli nervosi; esoftalmo molto diminuito e mutata l'espressione dello sguardo; condizioni generali buone.

***

15° Caso. — G. Teresa, d'anni 36, da Cavoretto, casalinga, maritata; entra in Ospedale li 6 gennaio 1904.

Eredità nevropatica in famiglia; una sorella ricoverata in una casa di salute, perchè non sana di mente.

A 14 anni prime mestruazioni scarse, sofferse di anemia, non ha mai avuto convulsioni, però è sempre stata piuttosto nervosa; di tanto in tanto le batteva fortemente il cuore e soffriva di dolori al capo.

Prese marito a 26 anni; ebbe una sola gravidanza che finì in un aborto, per tal fatto provò grandissimo dispiacere, ed ebbe dei momenti di allucinazione, alternati da quelli di abbattimento morale grave, manifestando talora idee suicide. Fece la cura dei bagni di mare; le vennero fatte applicazioni elettriche. Stette poi per due anni relativamente bene. In seguito i suoi disturbi nervosi, che mai sono stati totalmente assenti, s'accentuarono di nuovo con forti palpitazioni, agitazione e deperimento generale, accompagnati da un ingrossamento della parte antero-inferiore del collo.

Ricorse allora a svariati rimedi per via interna ed esterna, ma con poco giovamento.

Stato presente. — Costituzione fisica gracile, donna di carattere irascibile, in preda ad agitazione, massime nei movimenti e nel parlare.

Sporgenza degli occhi ben marcata.

Al collo palpasi piccolo struma, sviluppato massime a spese del lobo tiroideo destro, della grossezza di un uovo, di consistenza elastica, indolente alla pressione.

Impulso cardiaco forte e diffuso; toni puri, tachicardia spiccata. Tremore diffuso a quasi tutto il corpo.

L'ammalata venendo a sapere che le si deve fare una operazione, cade in preda ad accessi convulsivi con delirio, e vuole uscire dall'Ospedale. Colla promessa che nessun atto operativo le sarebbe fatto, colla cura dietetico-igienica si riesce dopo circa un mese a persuaderla della necessità di un'operazione.

Operazione (5 febbraio). — Anestesia locale; asportazione del lobo destro

e legatura dell'arteria tiroidea inferiore del lobo sinistro, per arrestarne lo sviluppo ed impedire perciò un successivo ingrossamento. Operazione spedita, senza gran perdita di sangue e senza alcun accidente spiacevole. Ricostituzione dei piani muscolari con sutura perduta di catgut. Sutura incompleta della cute e piccolo drenaggio in sito.

Decorso. — Peggioramento dei sintomi ai primi giorni d'operazione; in seguito i fenomeni basedowiani diminuiscono di intensità, il respiro si fa regolare, il polso si riduce a 90; l'impulso cardiaco si presenta meno diffuso e forte. L'ammalata non si lagna più di cardiopalmo e resta tranquilla.

La ferita si chiude completamente il 12° giorno d'operazione. Lo stato di nutrizione migliora, ed in ultimo scompare anche il tremore, rimanendo solo della sindrome basedowiana alcuni disturbi leggieri di carattere nervoso e l'esoftalmo.

L'ammalata esce dall'Ospedale in buone condizioni ed anche soddisfatta, perchè è convinta che le sia stata portata via la causa di tutti i suoi mali.

Esame anatomo-patologico del gozzo. — Stroma grosso quanto un uovo, a superficie liscia, rotondeggiante, di consistenza parenchimatosa; alla sezione offre un aspetto carnoso di color rosso-sbiadito.

All'esame microscopico s'osservano tratti di tumore che sono costituiti da follicoli di piccola dimensione, con rivestimento unico o doppio d'epitelio cubico e con scarso contenuto colloideo e tratti che sono rappresentati da follicoli più grandi, pieni di sostanza colloidea, d'aspetto omogeneo. Fra questi ultimi, sono visibili piccoli ammassi rotondeggianti di epiteli a disposizione concentrica ed in via di proliferazione. Si nota poi qua e là qualche cavità cistica data dalla fusione di due o più follicoli. La parete di queste cavità in taluni punti è solo rappresentata da setti connettivali, perchè l'epitelio si è staccato e caduto in mezzo alla sostanza colloidea, s'è trasformato in detriti cellulari. Il secreto colloideo si presenta ben colorato, talora raggrinzato con qualche screpolatura in forma di fessure pallide, talora con vacuoli in forma di spazi chiari rotondeggianti. Non s'osservano focolai degenerativi apprezzabili o cisti da rammollimento. Stroma in discreta quantità; ricca distribuzione di vasi, che sovente si presentano dilatati e pieni di sangue.

La paziente stette relativamente bene per un anno, in seguito risvegliandosi i soliti disturbi, ricorse di nuovo all'Ospedale, li 10 marzo di quest'anno.

Si riscontra al collo presso la cicatrice una piccola tumefazione, di consistenza pastosa, data dall'ingrossamento del lobo mediano e sinistro della tiroide. I fenomeni basedowiani presentano, in questa recidiva, caratteri uguali

a quelli osservati nella prima affezione, ma sono meno accentuati, e date le condizioni ancor discrete dell'ammalata, si crede bene di procedere ad un secondo atto operativo.

Seconda operazione (20 marzo 1905). — Resezione parziale del lobo sinistro colla legatura dell'arteria tiroidea superiore, presso la sua origine dalla carotide. Operazione ben sopportata.

Decorso post-operativo buono. Diminuzione lenta, ma progressiva dei fenomeni basedowiani; nessun sintomo di tetania o di cachessia strumipriva.

L'ammalata al ventesimo giorno dopo l'operazione esce dall'Ospedale in condizioni molto migliorate, tali da poter riprendere le sue occupazioni abituali.

Sintomatologia.

Avendo il mio lavoro, come già ho detto, lo scopo di portare un modesto contributo alla cura chirurgica ed alla patogenesi del Basedow, non insisterò molto sulla sintomatologia di quest'affezione, sintomatologia già molto studiata e ben conosciuta; dirò solo che i sintomi cardinali della malattia erano presenti, in grado più o meno accentuato, in ogni caso surriferito.

Dalle storie cliniche risulta che la frequenza del polso è stato il sintomo più costante; esso s'è presentato alterato anche qualitativamente, piccolo, celere, molle e talora aritmico; all'acceleramento del polso s'è unito in genere il cardiopalmo, sensazione soggettiva assai penosa, che variava per lo più colle oscillazioni della tachicardia.

L'area cardiaca sovente è stata trovata aumentata nei suoi limiti d'ottusità, come nei casi 3, 5, 8, 11, 12, 13; l'impulso cardiaco più diffuso e rinforzato, toni alti e sonori. Rumori valvolari rilevabili allo stetoscopio, esistevano solo nei casi 3, 8, 13.

Le carotidi e vene del collo erano, in grado più o meno spiccato, dotate di movimenti oscillatori, pulsatori, visibili.

Nei due terzi dei nostri casi lo struma ha preceduto l'insorgenza dei sintomi cardio-vascolari, oculari e nervosi, come nei casi 1, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, e non ha mai avuto uno sviluppo

acuto, in poche ore o giorni, come venne da alcuni autori osservato. Ha mostrato sintomi speciali, caratteristiche note in rapporto colla grande vascolarizzazione, consistenti in un' evidente pulsazione espansiva di tutta la ghiandola ingrossata; in rumori di soffio percepibili massime sul decorso delle arterie tiroidee superiori, sincroni colla sistole cardiaca.

Naturalmente la pulsazione, i rumori vasali, i movimenti vibratori del gozzo erano in relazione col calibro e ricchezza dei vasi, colla tonicità ed elasticità delle pareti vasali ed anche colla grossezza stessa dello struma; cosicchè nell'ipertrofia e degenerazione ghiandolare parziale, di piccola proporzione, tali fenomeni erano meno evidenti, perchè meno estesi.

In linea generale lo struma era diffuso, bilaterale con maggior sviluppo in un lobo tiroideo, di volume non eccessivo, dimodochè i sintomi di compressione non sono stati frequenti ad osservare; la consistenza era per lo più pastosa, elastica e talora pseudofluttuante.

Il tremore venne trovato costante, sovente limitato alle dita ed agli arti superiori, come nei casi 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 14; talora diffuso ad altre parti del corpo, 4, 8, 10, 12, 13, 15.

I sintomi nervosi hanno presentato grandi differenze riguardo l'intensità a seconda dell'individuo; in generale sono stati più spiccati nel sesso femminile.

L'esoftalmo era per lo più bilaterale, talora più accentuato ad un occhio; non sempre è stata possibile la constatazione di tutti i sintomi oculari in ogni caso. Il fenomeno di Graefe venne trovato più frequente di quello di Stellwag, Möbius e Ballet.

Tralascio, per brevità, di parlare di molti altri svariati sintomi che hanno nei nostri casi concorso a completare il ricco quadro clinico del Basedow, ad es. dei disturbi psichici, digestivi, respiratorî, secretorî, trofici, dell'apparato urogenitale, ecc., ecc.

Durante il decorso della malattia i suddetti sintomi hanno presentato periodi di riacutizzazione e periodi di remissione, sia spon-

taneamente, sia in rapporto colla cura medica, e venne osservato in taluni casi che coll'aumento o diminuzione di volume del gozzo, aumentavano o diminuivano i disturbi, massime quelli cardio-vascolari.

Il periodo di riacutizzazione era per lo più in relazione con dispiaceri, forti emozioni interne, ricorrenza dei mestrui, strapazzi corporei anche leggeri.

In complesso il decorso fu lento, esteso da 2 a 6-10 anni; quindi non s'ebbero casi a decorso acuto con rapido sviluppo di tutti i sintomi seguiti in breve tempo da esito infausto.

Diagnosi.

La diagnosi nei nostri casi è stata facile e fatta con certezza, perchè si trattava di casi completi, di casi in cui erano più o meno sviluppati i quattro sintomi cardinali dell'affezione.

Indicazione dell'operazione. — Le indicazioni operative nella maggior parte dei casi, 2, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, furono date dalla persistenza dei sintomi basedowiani in seguito alla cura medica.

Nei casi 1, 4, 6, 11 non venne fatta una cura interna prima dell'ingresso nell'Ospedale, ma venne solo fatta da noi una cura preparatoria per l'atto operativo, e l'indicazione di questo fu data dalla predominanza dello struma pulsante fra i sintomi di forme basedowiane non troppo avanzate.

In fine nei casi 3, 5, 13 l'indicazione operativa era urgente pei fatti dispnoici prodotti dalla compressione dello struma, fenomeni di tracheo-stenosi accentuati ad ogni movimento o cambiamento di posizione.

Come appare dalle nostre storie cliniche, tra l'ingresso del malato e la cura operativa v'è stato un certo intervallo di tempo, necessario per osservare lo stadio della malattia e poter in pari tempo intervenire possibilmente non nel periodo acuto dell'affe-

zione, perchè, come si sa, in questa epoca l'operazione sarebbe pericolosa. Perciò abbiamo procrastinato l'operazione finchè avessimo avuto la massima tranquillità possibile dal lato della psiche ed il massimo riposo dal lato del cuore, procurando nello stesso tempo con una cura dietetico-igienica di rinforzare il malato. Di questa condotta siamo stati contenti, perchè s'è sempre ottenuto un certo miglioramento.

Ci siamo così uniformati all'indicazione terapeutica di Kocher, che nel suo classico e magistrale lavoro sul Basedow, dice che non bisogna sottoporre all'atto operativo il malato nel più alto stadio d'eccitazione psichica e di frequenza del polso.

Anche Rehn consiglia in simili casi di fare prima una cura aspettante, di riposo, con impacchi freddi sul gozzo.

È più impressionante al chirurgo la frequenza del polso e le condizioni anormali del cuore che l'agitazione del malato; un battito irregolare aritmico e molto affrettato sta sovente ad indicare una possibile dilatazione del ventricolo con una funzionalità più o meno compromessa, condizioni che saranno certamente aggravate dall'operazione, dall'insorgere dell'emorragia, onde facile esaurimento o sincope cardiaca. Per diminuire il suddetto pericolo Harris suggerisce una cura preparatoria colla digitale.

Quindi in tesi generale dobbiamo astenerci dalle serie e gravi operazioni in casi di Basedow molto avanzati con sintomi di debolezza cardiaca accentuata, e se nella nostra statistica s'annovera un caso di morte, la causa principale è stata data appunto dal fatto di essere intervenuti presso una donna molto deperita, in condizioni di nutrizione molto scadenti in seguito ad una fenomenologia basedowiana grave e prolungata.

Data l'indicazione di una cura medica prima di quella chirurgica, fin quando dobbiamo protrarre la cura interna? Quando dobbiamo intervenire? In questo punto non c'è completo accordo. Reinbach ad esempio afferma che la chirurgia deve solo venire in soccorso alla medicina quando questa è insufficiente; cioè quando s'è dinnanzi a malati colpiti da penose sofferenze, state ribelli ad

ogni trattamento medico; se c'è allora una via probabile onde portare sollievo, miglioramento, se non addirittura la guarigione, questa via deve essere subito percorsa, facendo sempre uso, ben inteso, di quella prudenza che ad un chirurgo, per quanto abile sia, s'addice.

Ma il soccorso della chirurgia non potrà, seguendo in taluni casi la suddetta norma, arrivare troppo tardi?

Non si correrà il rischio di lasciare passare il momento opportuno per l'operazione stessa? E poi è proprio necessario aspettare ad intervenire fin quando si siano esperimentate tutte le risorse della medicina?

Basandoci sulla linea di condotta tenuta dal prof. Carle nei nostri casi, noi ci crediamo in grado di poter rispondere alle suddette domande in modo abbastanza soddisfacente.

Se si presenta a noi un malato colla fenomenologia classica, che abbia già sperimentato la cura medica e che si trovi ancora relativamente in buone condizioni generali, allora sarà inutile anzi dannosa ogni aspettativa e si interverrà subito, poichè in questo caso più si protrae l'atto operativo e più diminuisce la resistenza organica del malato e tale diminuzione di resistenza rende maggiormente pericolosa ogni manovra operativa.

Se per lo contrario viene a noi un malato i cui sintomi basedowiani abbiano un andazzo progressivo e non abbia ancora fatta alcuna cura interna, se questo malato si trova nel più alto stadio della malattia sarà prudenza tenerlo in osservazione per alcuni giorni, sottoponendolo in pari tempo ad una cura igienica-dietetica, onde operare possibilmente in un periodo di calma relativa sia riguardo alla psiche, sia riguardo al cuore. Ammesso che non si possa raggiungere questo riposo ideale, in presenza ad un caso non troppo avanzato ed in cui tra i sintomi predomini lo struma pulsante sarà pure consigliabile l'intervento, perchè così s'avrà ancora la probabilità di ottenere un miglioramento ed anche una guarigione.

Rehn e Nonne consigliano anche un intervento chirurgico in quei casi a decorso rapido con tiroide poco ingrossata, purchè

s'abbia l'impressione che si tratti di un vero avvelenamento acuto da parte della ghiandola.

Se infine siamo dinanzi a casi di Basedow con fenomeni di soffocazione e la dispnea sappiamo essere prodotta dalla presenza del gozzo pei fatti di tracheo-stenosi, allora ogni ulteriore ritardo sarà pericoloso pel paziente e bisognerà intervenire e, se non sarà possibile per le condizioni gravi del malato l'esportazione del tumore comprimente, si procurerà, se possibile, di fare la tracheotomia.

Lemke dice che ogni Basedow deve essere trattato chirurgicamente; ciò secondo le nostre vedute non sarebbe logico, poichè è nostro dovere curare gli ammalati sottoponendoli ad una cura la meno pericolosa possibile, e nella letteratura sono registrati non pochi casi guariti colla cura medica, massime quelli iniziali.

Altri autori invece vogliono ascrivere il Basedow completamente al dominio della medicina interna.

In conclusione non bisogna essere sistematici, poichè l'indicazione di una cura medica o di una cura chirurgica varia da caso a caso, se si tratta di casi leggeri, rudimentali, o di casi gravi, avanzati.

Noi non condividiamo poi l'opinione di quei chirurgi che sottopongono le indicazioni di una operazione alle condizioni sociali dell'individuo, cioè secondo essi l'operazione sarebbe maggiormente indicata per la classe povera, che non potrebbe usufruire di una lunga cura medica, avente bisogno di un più rapido ristabilimento; poichè il chirurgo, quando ha tutta la probabilità e la coscienza di potere con un atto operativo liberare un malato dalle sue sofferenze, fors'anco temporaneamente, deve subito intervenire e non aspettare che il paziente abbia esperimentato, perchè ricco, tutte le risorse della medicina col rischio di peggiorare ognor più le sue condizioni fisiche necessarie ad un buon esito operativo.

Metodo operativo.

Il prof. Carle nella cura operativa del Basedow ha proceduto colla tecnica usuale del gozzo comune descritto nel suo lavoro sulla Chirurgia della tiroide.

Solo in pochi casi adoperò l'anestesia generale cloroformica, perchè nella maggior parte d'essi s'è fatto uso di quella locale mediante iniezioni di cocaina.

L'anestesia generale venne limitata a quei casi che presentavano un quadro fenomenologico non tanto grave, massime riguardo allo stato fisico e funzionale del cuore; poichè è noto che il cuore va soggetto durante la malattia, oltre ad alterazioni funzionali, anche ad alterazioni organiche, per cui la fibra divien meno resistente, e nella letteratura si contano non pochi casi di morte dovuta alla cloronarcosi. Questa è ancora pericolosa per un altro fatto: nel gozzo esoftalmico possono esistere sintomi di stenosi tracheale in seguito alla compressione della tiroide ingrossata ed in pari tempo anche disturbi respiratorî in forma di accessi dispnotici dovuti ad alterata funzione nervosa e considerati, secondo Hofbauer, come effetto primitivo del disturbo funzionale della tiroide e quindi dei prodotti morbosi da essa elaborati.

Perciò nei casi di Basedow in cui esistono sintomi piuttosto gravi di debolezza cardiaca o di dispnea accentuata non si deve ricorrere alla narcosi, si deve allora operare senza di essa oppure ricorrere alla anestesia locale secondo il metodo di Schleich.

Di questo parere sono la maggior parte dei chirurghi, ad es.: Roux, Kocher, Krönlein, Reinbach, ecc., ecc.

Il metodo operativo del prof. Carle è consistito in operazioni combinate o miste, cioè all'estirpazione di un lobo si è fatta seguire la resezione parziale dell'altro lobo, oppure la legatura delle rispettive arterie di quest'ultimo; solo in 3 casi, 6, 8, 12, s'è fatta l'operazione semplice, cioè limitata ad un lobo e ciò

perchè le cattive condizioni del paziente non permettevano un atto operativo più lungo.

In due casi, 3, 14, venne praticata la legatura atrofizzante delle arterie tiroidee.

In complesso il suddetto metodo operativo ha avuto per punto di mira la riduzione della tiroide ingrossata ad una piccola porzione ghiandolare, sufficiente però ancora per evitare la cachessia strumipriva, ed in pari tempo ha anche avuto lo scopo di prevenire possibilmente un ulteriore ingrossamento della parte glandolare residua.

L'operazione venne sempre praticata in una sola seduta e data l'abilità operativa del prof. Carle fu sempre spedita, nonostante le difficoltà maggiori che offrono i gozzi basedowiani rispetto a quelli comuni, sia per la loro diffusione, sia per la loro grande vascolarizzazione. Le operazioni combinate furono 10, di cui tralascio di descrivere dettagliatamente i particolari di tecnica, essendo già resi noti nella pubblicazione del prof. Carle. Esse furono piuttosto estese, perchè così s'aveva maggior probabilità di fare una cura radicale.

Riguardo l'estensione dell'atto operativo non c'è completo accordo tra i chirurghi; alcuni vogliono che l'operazione sia tanto diffusa quanto è diffuso lo struma; altri credono che basti una parziale diminuzione di volume della tiroide per ottenere un'influenza felice sulla malattia. Kocher, ad esempio, combatte le estese operazioni, pericolose per la funzione successiva della parte ghiandolare residua e predilige perciò gli interventi parziali, perchè anche con questi si possono ottenere non solo miglioramenti, ma eziandio guarigioni ed in pari tempo si può poi seguire l'ulteriore contegno della ghiandola e stabilire l'indicazione per una eventuale secondaria operazione.

Ma credo che non si possano dettare norme generali che possano alla loro volta servire per tutti i casi. Il chirurgo quando opera sulla tiroide deve sempre avere innanzi a sè il pericolo della tetania e cachessia, cosicchè dopo aver esportato, ad esempio, un lobo laterale e quello mediano, del lobo residuo devesi solo espor-

tare quel tanto che basti per lasciare ancora in sito una porzione di ghiandola che abbia tutta l'apparenza e la probabilità di poter funzionare.

La legatura delle arterie tiroidee venne praticata solo 2 volte ed in complesso il prof. Carle ha seguito il metodo di Velpeau e non ha trovato in esso quelle difficoltà e quegli inconvenienti lamentati da Rydygier, che preferisce l'incisione al margine esterno dello sterno-cleido-mastoideo. Ogni arteria venne legata a nudo con doppio laccio di catgut e tagliata fra i due lacci; vennero in entrambi i casi legate le 4 arterie tiroidee.

L'enucleazione intraghiandolare di Porta non venne fatta, non trovando nel gozzo basedowiano le sue indicazioni, trattandosi cioè di struma per lo più diffuso, bilaterale, molto vascolarizzato.

Anche Kocher non raccomanda tale operazione in caso di Basedow, e poi per renderla capace di portare qualche utilità occorrerebbe associarla alla legatura delle tiroidee.

Neppure l'exotireopessia alla Jaboulay venne esperimentata, perchè se porta con sè scarso risultato nel gozzo comune, in quello esoftalmico sarebbe addirittura di difficile attuazione e costituirebbe, secondo Carle, un ripiego che arrecherebbe più inconvenienti che vantaggi.

Non abbiamo a proposito della simpaticectomia alcuna esperienza, però un buon numero di operatori afferma che la tecnica dell'operazione di Jonnesco, massime riguardo la resezione del terzo ganglio cervicale, offre delle difficoltà gravissime con risultati non sempre buoni.

La scelta del metodo operativo resta quindi limitata fra operazione semplice, cioè estirpazione di un lobo, operazione combinata, cioè ablazione di un lobo con resezione parziale e legatura delle tiroidee del lobo opposto, e legatura delle 4 tiroidee.

L'operazione semplice secondo noi troverebbe solo l'indicazione nelle forme basedowiane avanzate, con condizioni generali piuttosto deperite, per cui sia necessario fare un atto operativo spedito, non troppo esteso, finchè i pericoli dell'intervento siano minori; mentre

l'operazione combinata sarebbe indicata presso tutti quei casi la cui resistenza organica permetta un atto operativo più lungo ed in pari tempo più radicale.

La legatura delle tiroidee venne pel primo praticata nel Basedow da Kocher ed è un metodo naturalmente non applicabile a tutte le forme di gozzo esoftalmico, ma specialmente a quegli struma diffusi, a rapido sviluppo, molto vascolarizzati in individui giovani. Kocher pratica la legatura anche a scopo preventivo e preparatorio per una ulteriore operazione.

Difficoltà e Pericoli operativi.

Il miglior metodo operativo è sempre quello che porta con sè minori pericoli pur dando sufficienti garanzie di successo. La maggior parte dei chirurghi è concorde nel ritenere l'operazione sullo struma basedowiano di più difficile tecnica e nello stesso tempo più pericolosa che quella sul gozzo volgare; più difficile per la maggior diffusione e vascolarizzazione, più pericolosa per gli accidenti spiacevoli che possano insorgere, specialmente il collasso.

Tali accidenti, secondo alcuni autori, dipendono dalla costituzione linfatico-clorotica del paziente, diminuzione della resistenza organica con aumento dell'eccitabilità dei nervi, debolezza cardiaca, stato timico di Paltauf; secondo altri, da un'inondazione di veleni tiroidei versati nell'organismo.

Il schoch, il colasso cloroformico, la grande emorragia costituiscono tutti accidenti operativi.

Angerer ha constatato che i pericoli dell'operazione sono maggiori se all'operazione stessa precedette un periodo di somministrazione di ghiandola tiroidea; perciò consiglia di non prescrivere la cura interna colla sostanza ghiandolare ai malati che presentano un'indicazione per un intervento chirurgico.

Kocher, Mikulicz, Reinbach ecc., allo scopo di diminuire i pe-

ricoli operano in due o più sedute, cioè praticando in primo tempo un' asportazione o resezione parziale, oppure una legatura delle tiroidee, ed in secondo tempo, se vi sarà ancora indicazione, essendo il malato migliorato nelle sue condizioni generali, completano l'atto operativo.

Solo pei casi leggeri ed iniziali, dice Kocher, va l'espressione del chirurgo francese Péan « che l'operazione sullo struma basedowiano sia senza pericolo ».

Naturalmente le difficoltà di tecnica saranno tanto minori quanto più sarà abile e pratico il chirurgo, ed un'operazione spedita, ben condotta, con tutte le regole dell'arte diminuirà anche i pericoli.

Avendo limitato il prof. Carle le operazioni combinate e più estese ai casi meno gravi e non tanto avanzati, gli incidenti e le complicazioni sorte durante gli atti operativi non furono nè gravi nè numerose, se si eccettuino accessi dispnoici minaccianti asfissia, sempre superati senza tracheotomia e qualche accenno di debolezza cardiaca scomparso colla sospensione dell'operazione ed iniezione d'eccitanti.

L'emorragia non è mai stata inquietante, nè di grave entità, avendo avuto cura in molti casi di isolare le tiroidee e di legarle ad una certa distanza dal loro ingresso nel gozzo.

Nella dissezione avendo proceduto sempre rasente la capsula con trazioni moderate si sono potuti rendere accessibili ed anche mettere in evidenza i vasi, che venivano pinzati prima di essere tagliati, ed applicati Klemmer sulle parti di tiroide da resecare, sono state evitate grandi perdite di sangue.

Per non avere poi emorragie per la cessione dei lacci si è praticata l'emostasi con ago armato di catgut.

Non avvennero mai lesioni di vasi e di nervi importanti.

Una garanzia che non s'è trascurata, per i vantaggi indiscutibili, è stata quella di avere mantenuto per 24-48 ore attraverso l'estremo inferiore della ferita un piccolo drenaggio di garza iodoformica.

La maggior parte degli operatori: Mikulicz, Reinbach, Rehn,

Krönlein, Schulz, ecc., prediligono la strumectomia alla legatura delle arterie tiroidee, perchè questa è di difficile tecnica, più pericolosa, con nessun vantaggio estetico, presentando cioè 4 ferite invece di una sola.

Il prof. Carle, che ebbe occasione di praticare la legatura in due basedowiani ed in parecchi casi di gozzo comune, la trovò pure più laboriosa dell'estirpazione, ma non ha riscontrato, come vuole il Kocher, una fragilità e una sottigliezza particolare delle pareti vasali, per cui si lacerino più facilmente.

Risultati operativi immediati.

I disturbi postoperativi nei malati di Basedow sono maggiori che in quelli operati di gozzo comune.

In alcuni dei nostri casi, 4, 8, 12, 13, 15, si è avuto un peggioramento delle condizioni generali; in altri, 5, 6, 11, i sintomi basedowiani non risentirono, ai primi giorni dopo l'operazione, un miglioramento sensibile; in altri infine l'intervento chirurgico produsse immediato effetto benefico.

Il peggioramento dei fenomeni basedowiani dopo l'operazione venne osservato da molti chirurghi e secondo Kocher non sarebbe proporzionale alla gravità dell'operazione stessa. La febbre che in tesi generale mancava nei nostri malati prima dell'intervento chirurgico, venne dopo osservata per lo più costante e piuttosto alta 39-39,5-40. Essa compariva sovente al secondo giorno con risentimento generale più o meno grande ed era indipendente dalle condizioni della ferita del collo, perchè venne rilevata anche nei casi in cui la guarigione della ferita avveniva senza alcun sintomo di reazione.

Già presso gli operati di gozzo volgare è stata osservata la febbre e questa alla sua volta venne diversamente interpretata.

Ranzj e Berard la credono un prodotto di intossicazione in seguito ad ipertiroidizzazione temporanea; Mikulicz, Krönlein e Bruns la considerano come una febbre da riassorbimento in seguito

alla formazione di ematomi od emorragie secondarie, talora inevitabili in tali operazioni per la ricchezza di vasi e per la difficoltà di tecnica operativa.

Secondo Brunner, la febbre sarebbe causata da un' irritazione tossica degli apparati termo-regolatori. Reinbach invece riterrebbe l'aumento di temperatura in seguito all'operazione di casi di Basedow dovuto al riassorbimento di succo tiroideo alterato; sarebbe, secondo l'autore, una febbre asettica da reazione, più accentuata che negli operati di comune gozzo, e ciò specialmente per un precedente stato labile e depresso del sistema nervoso e per una intossicazione successiva di veleni tiroidei non ancora ben noti.

Kocher ha pure riscontrato in una buona parte dei suoi casi di Basedow curati chirurgicamente un rialzo alto e costante di temperatura, causato più dal riassorbimento di succo ghiandolare tiroideo spremuto, che dalla formazione di ematomi o di emorragia secondaria nel campo operativo.

Otto Lanz, mercè opportune esperienze con operazioni più o meno gravi sulla tiroide di animali e mediante l'osservazione di numerosi casi clinici operati di gozzo, conclude che la febbre da intossicazione di succhi tiroidei non costituisce un fatto costante, perchè è evitabile colla rigorosa asepsi ed emostasi perfetta. Cita anche un caso di morbo di Basedow operato con decorso apiretico.

Come si vede, la maggioranza dei chirurghi ammette l'insorgenza di una febbre senza un ciclo costante, di durata varia; indipendente dallo stato della ferita operatoria del collo, sia che questa guarisca o no per prima, dovuta specialmente ad un' intossicazione di succhi tiroidei.

A questo proposito ci uniformiamo all'opinione del prof. Carle, il quale crede che concorrano parecchi fattori a spiegare la causa di questo aumento di temperatura; innanzi tutto l'apertura di numerose vie linfatiche e sanguigne, onde più facile l'assorbimento di sostanza tiroidea, il cui grado di tossicità non è ancora ben conosciuto; in secondo luogo la necrosi per strozzamento di par-

ticelle di parenchima, le numerose legature perdute e gli ematomi inevitabili in queste operazioni, data la ricchezza di vasi.

Contemporaneamente alla manifestazione della febbre, anzi proporzionatamente alla sua elevatezza, venne osservato nei nostri casi, in quelli cioè che presentavano un peggioramento post-operativo, un aumento della frequenza del polso con alterazione talora del ritmo, un'accentuazione dei disturbi respiratorî e psichici, disfagia, maggior irrequietezza ed ambascia, ecc.

Il peggioramento durò un tempo più o meno lungo, da due a sei giorni ed in un caso finì colla morte al 4° giorno d'operazione, aggravato dall'insorgenza di una bronco-polmonite.

La febbre venne pure rilevata nei casi che non ebbero dopo l'operazione una riacutizzazione dei disturbi basedowiani, ma in genere meno costante ed accentuata.

Non abbiamo riscontrato fenomeni di mixoedema; solo in due casi, 10, 13, abbiamo notato lo sviluppo di sintomi tetanici, scomparsi tosto colla somministrazione di tiroidina.

In qualche caso, durante il decorso della malattia, sono insorti sintomi di catarro bronchiale, brevemente superati coll'inalazione

I fenomeni basedowiani vennero diversamente influenzati dall'operazione. Anzitutto i primi disturbi a scomparire sono stati quelli respiratorî prodotti da laringo-tracheo-stenosi per compressione dello struma, osservata solo nei casi 3, 5, 13; in seguito vennero modificati i sintomi cardiaci, il polso migliorato quantitativamente, diminuzione del cardiopalmo, della sensazione d'oppressione al petto e di calore al capo. Dopo l'attenuazione o la scomparsa dei disturbi respiratorî e cardiaci hanno ricevuto un benefico effetto i sintomi nervosi, maggior tranquillità d'animo, sonno più calmo, il tremore meno accentuato. Gli ultimi sintomi a ottenere influenza benefica dall'operazione sono stati quelli oculari; l'esoftalmo in genere ha sempre impiegato un tempo più lungo per diminuire di grado.

Naturalmente la diminuzione dei fenomeni basedowiani era accompagnata e seguita dal miglioramento delle condizioni generali,

per cui appetito più buono, digestione più facile, stato di nutrizione meno scadente.

Il criterio dell'incipiente miglioria sarebbe, secondo molti, dato specialmente dalla diminuzione dei disturbi cardio-vascolari e dall'aumento di peso del corpo.

Non in tutti i casi il miglioramento ha presentato ugual fase ed è avvenuto in egual tempo. In molti casi la diminuzione dei fenomeni basedowiani fu abbastanza rapida, massime se agevolata da una buona cura igienico-dietetica post-operativa; in altri casi è avvenuta bensì una attenuazione dei sintomi, ma questa è stata più poco accentuata, più lenta e l'osservazione del decorso post-operativo non ci ha permesso di fare alcun pronostico sulla risoluzione della malattia.

In complesso i nostri risultati operativi immediati, come appare dalle relative storie, sono stati abbastanza soddisfacenti; poichè i due terzi circa dei casi operati lasciarono l'Ospedale in condizioni generali buone, tali da essere ritenuti come guariti, non, se si vuole, nello stretto senso della parola, residuando sempre, come si sa, traccia di basedowismo in essi ed una certa qual predisposizione alla recidiva, ma operativamente si potevan dire guariti, poichè i malati avevano riacquistato quasi per intero il loro benessere primitivo.

In $^1/_3$ dei casi abbiamo solo osservato un miglioramento della fenomenologia basedowiana, scomparirono in genere i disturbi respiratorî, ma persistettero gli altri, sebbene attenuati.

La degenza in Ospedale in media fu di 1, 2, 3 mesi e quindi piuttosto lunga, ciò perchè la maggior parte dei malati è stata sottoposta prima e dopo l'operazione ad una cura medica opportuna, che si è dimostrata di un'utilità indiscutibile.

Anche Kocher ha notato che la cura del Basedow è lunga, massime quando richiede più operazioni, ma ha anche rilevato che in molti casi una cura operativa rapida, senza preparazione del malato, può arrecare più danno che vantaggio.

Alterazioni anatomo-patologiche dello Struma Basedowiano.

Riassumiamo brevemente le osservazioni principali.

Caratteri macroscopici. — La maggior parte dei gozzi esportati, massime quelli più piccoli, si è presentata sotto l'aspetto di ingrossamenti uniformi, di ipertrofie diffuse (struma diffuso), come nei casi 1, 2, 4, 7, 9, 10, 12, 15; più rara è stata la forma nodulare (struma nodoso), o cistica, 5, 6, 8, 11, 13; questa varietà si è trovata solo in pochi gozzi e specialmente in quelli più grossi.

La consistenza era piuttosto pastosa, talora molle e pseudo-fluttuante, raramente dura e stridente al coltello.

Solo pochi struma hanno offerto alla sezione un aspetto variegato, cioè parti rosso-brune o grigiastre alternantisi con chiazze emorragiche o con focolai di rammollimento giallastri di varia grossezza; poichè gran parte hanno presentato un aspetto più omogeneo, un aspetto di tessuto carnoso o midollare; un colorito rossastro, bruno-giallastro; una superficie di sezione finissimamente granulosa, con poche zone d'infiltrazione emorragica e scarsi focolai degenerativi.

Caratteri microscopici. — Venne trovata più frequente all'esame microscopico la struttura adenomatosa e la struttura iperplastica. In certi struma era predominante la costituzione adenomatosa, data dalla presenza di cilindri cellulari di varia dimensione e forma, in parte solidi, in parte cavi e ramificati; la costituzione iperplastica era rappresentata da alveoli più o meno sviluppati, con contenuto colloideo per lo più scarso ed un rivestimento di cellule epiteliali cubiche, disposte per lo più in uno strato unico e regolare e più raramente in doppia fila.

In genere lo stroma che limitava i lobuli ed i follicoli era scarso ed in esso si scorgeva un'abbondante distribuzione di vasi; fra i follicoli ben sviluppati esistevano pure isole d'epiteli a di-

sposizione concentrica con un solo accenno a vacuolizzazione centrale e qua e là accumuli cellulari molto stipati fra loro.

Fra la forma adenomatosa ed iperplastica una divisione ben netta non sempre è stata possibile, poichè le due forme potevano essere presenti nello stesso lobulo e passare sovente l'una nell'altra senza una linea di demarcazione.

Non in tutti i gozzi naturalmente la proliferazione degli epiteli e la formazione dei follicoli e di cordoni cellulari aveva ugual aspetto; le disposizioni delle cellule, protoplasma e nucleo erano sovente diverse; lo stesso dicasi del contenuto colloideo.

Nelle forme parenchimatose, ove s'è riscontrato predominante la struttura iperplastica diffusa del tessuto ghiandolare, si sono osservati piuttosto scarsi i focolai degenerativi e le cisti da rammollimento, più frequenti sono state le zone d'infiltrazione emorragica con o senza necrosi del tessuto infiltrato.

Reperto costante è stata l'abbondanza di vasi sanguigni neoformati, sovente dilatati per modo che tra i follicoli si sono notati ampi spazi sanguigni pieni di sangue; ma non venne mai osservata la trasformazione della tiroide in un aneurisma cirsoideo, fatto riscontrato da molti e considerato come caratteristico per il gozzo esoftalmico. In taluni struma (2, 9) si è potuto osservare parti aventi tutti i caratteri di iperplasia, di produzione adenomatosa e di proliferazione papillare accanto ad altre parti aventi tutti i caratteri regressivi, cioè fusione di follicoli colla formazione di cavità cistiche anfrattuose e di sporgenze villose, distacco dell'epitelio dalla parete della vescicola, riduzione dei corpi cellulari in zone omogenee, ialine, a trasparenza vitrea. Il contenuto colloideo s'è dimostrato più o meno abbondante, omogeneo, o raggrinzato e granuloso con o senza vacuoli tanto al centro quanto alla periferia della stessa sostanza colloidea. Questa talora è rimasta poco colorata dall'eosina.

Lo stroma proporzionatamente al grande sviluppo della parte follicolare è stato piuttosto scarso e non vennero rilevati i veri segni di una tiroidite interstiziale cronica.

Più rari sono stati gli struma colloidei (6, 8, 13), ma anche fra le grosse vesciche, rivestite da un orlo di cellule piatte e piene di sostanza colloidea se ne son trovate altre più piccole e sovente vuote in forma di follicoli e talora fitti accumuli di cellule sferici ed ovali con o senza tendenza a vacuolizzazione centrale. Cosicchè in taluni punti il tessuto appariva costituito da un delicato reticolo, le cui maglie contenevano la sostanza colloidea; in altri era evidente una accentuata iperplasia degli epitelî.

La sostanza colloidea non ha presentato caratteri speciali, e confrontata con quelle di altri gozzi colloidei, non basedowiani, non s'è trovata differenza alcuna.

Gozzi completamente cistici non abbiamo riscontrato, bensì in forma di gozzi cisto-parenchimatosi (5, 11). Le cisti follicolari di varia dimensione e forma avevano il solito rivestimento d'epitelio basso, che talora si presentava in forma di proliferazione papillare, formando sporgenze d'aspetto villoso verso l'interno della cavità cistica, rivestite d'epitelio cilindrico; il contenuto era costituito parte da sostanza colloidea e parte da cellule degenerate, da detriti, residui cellulari.

Si sono osservate pure zone d'infiltrazione emorragica e zone in evidente fase degenerativa e cisti da rammollimento; raramente zone calcificate.

Lo stroma connettivale in questi gozzi venne trovato piuttosto abbondante ed i vasi sempre numerosi.

In complesso, dall'esame di 13 gozzi basedowiani non si può dire di aver trovato un reperto anatomo-patologico specifico, costante. I gozzi dati da iperplasia diffusa del parenchima ghiandolare sono stati più frequenti di quelli dati da iperplasia nodosa.

In tutti venne trovata abbondante neo-formazione e dilatazione di vasi, cioè più o meno accentuati i caratteri del gozzo vascolare.

Sullo struma basedowiano vennero fatte diverse ricerche istologiche con vari risultati.

Haemig descrisse nel morbo di Basedow due forme di gozzo; l'una sarebbe data dallo struma colloideo ordinario, l'altra dallo struma parenchimatoso diffuso con speciali alterazioni delle cellule epiteliali e con scarsa sostanza colloidea od assenza di colloide tipico.

La scarsità o l'assenza di colloide tipico venne pure considerata come un reperto caratteristico del gozzo di Basedow da Greenfield, Askanazy, Reymond, ecc. Renaut per lo contrario riscontrò in ogni caso come essenza dell'alterazione del gozzo basedowiano, una cirrosi ipertrofica, sviluppatasi in seguito ad obliterazione dei vasi linfatici; constatò che il colloide esiste, ma alterato, non colorabile coll'eosina, per cui venne chiamato tiromucoina, in contrasto colla normale tirocolloina.

Farner trovò pure alterato il secreto ghiandolare con aumento di esso e riscontrò la presenza del colloide nello struma, nei vasi linfatici e sanguigni. Ehrich attribuì all'iperemia la causa dell'alterazione della sostanza colloidea.

F. Müller ha trovato sempre notevole iperplasia cellulare con formazione di grossi tubi epiteliali irregolarmente proliferati.

Riguardo i vasi venne rilevato pure un reperto diverso: Hezel, Greenfield, L. Müller constatarono scarso sviluppo di vasi, mentre molti altri autori trovarono abbondanza di vasi.

Reinbach rilevò nei suoi casi diverse forme di gozzo: forma di iperplasia diffusa e circoscritta, con consistenza varia, talora dura, talora molle.

Riscontrò nelle forme diffuse gozzi colloidei e gozzi adenomatosi, ma con nessun carattere speciale; anche nelle forme circoscritte nodulari e cistiche non rinvenne un tipo speciale; nelle sue ricerche non constatò un'ipertrofia ghiandolare con aumento del secreto e non ritenne caratteristico il riscontro di sostanza colloidea non colorabile coll'eosina.

Riguardo la distribuzione dei vasi non trovò un reperto costante e concluse che nessuna alterazione anatomo-patologica specifica venne trovata nel gozzo basedowiano.

Kocher ha riscontrato nella maggior parte dei casi una iperplasia diffusa della tiroide, più raro lo struma nodoso.

La forma diffusa talora si è presentata di natura parenchimatosa, tal'altra di natura colloidea, ed infine parte parenchimatosa e parte colloidea; la forma nodosa, sotto l'aspetto di tipici nodi colloidei e più raramente sotto quello di cisti e di nodi parenchimatosi. Secondo Langhaus sarebbe stato predominante lo struma parenchimatoso, o struma proliferante.

La consistenza dei tessuti sovente è stata friabile, non così nei gozzi esportati subito dopo l'inizio della malattia.

I vasi furono trovati abbondanti e dilatati come si riscontrano nei gozzi vascolari e furono pure trovate alterazioni nelle loro pareti.

Il secreto colloideo venne osservato aumentato solo in pochi casi, per lo più fu riscontrato diminuito e più o meno alterato qualitativamente.

L'autore concluse che anche là ove il gozzo non è endemico, in persone provenienti da famiglia in cui il gozzo non è ereditario, può svilupparsi lo struma basedowiano, il quale mostra nessun carattere speciale istologico e clinicamente si lascia riconoscere pei sintomi vascolari, e che l'esportazione d'esso, mediante anche diminuzione della vascolarizzazione della restante metà della ghiandola, produce una guarigione duratura.

Risultati operativi lontani.

Di 15 casi, 8 sono stati trovati guariti colla scomparsa dei sintomi morbosi per un periodo di osservazione che varia dai 2 ai 10 anni, e sono i casi 2, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 14.

In tre casi (1, 4, 8) i sintomi senza scomparire del tutto sono diminuiti d'intensità in modo che i malati hanno potuto riprendere le loro occupazioni abituali, e l'osservazione di essi venne fatta da 3 a 9 anni dopo l'operazione. Nei casi 1 e 4 il miglio-

ramento fu duraturo; nel caso 8 però fu solo per un periodo di 3 anni, poichè al 4° anno s'ebbe la morte, in seguito alla recidiva della malattia, con complicazioni cardio-polmonari.

In tre casi (6, 10, 15) l'attenuazione dei fenomeni basedowiani durò solo per un dato tempo, poichè nel caso 6°, dopo un relativo benessere di un anno, al secondo si ebbe la recidiva e la morte avvenne in uno stato marasmatico; nel caso 10° la recidiva accadde dopo un anno, si fece una seconda operazione con successivo miglioramento; dopo 2 anni avvenne una seconda recidiva, ma non s'intervenne più per le gravi condizioni dell'ammalata, che morì dopo 4 mesi.

Il caso 15° ebbe solo una leggera e breve diminuzione dei suoi disturbi in seguito all'operazione, poichè si ripresentò a noi dopo circa un anno, con tutta la sindrome basedowiana. Al 2° intervento seguì un miglioramento; ma l'operazione è ancora troppo recente per poter dare un giudizio definitivo.

Non è affatto privo di interesse il riassumere per sommi capi i risultati delle osservazioni che sono state fatte sopra i nostri malati guariti, osservazioni appositamente fatte a vario intervallo di tempo dopo l'operazione.

La parte residua di tiroide nella maggior parte dei casi non venne trovata ingrossata; in taluni casi però s'è riscontrato un leggero aumento di volume, ma senza essere causa di disturbi e senza presentare sintomi vascolari; nei due casi, in cui fu praticata la legatura delle quattro tiroidee, la tiroide venne trovata ridotta di due terzi del volume primitivo e di consistenza più dura.

Kocher attribuisce il minor volume della ghiandola e la maggiore consistenza oltre al minor contenuto di sangue anche all'alterazione successiva del tessuto ghiandolare, che la ricerca istologica non sa ancora spiegare.

Secondo quest'autore, quando s'è riuscito a togliere l'aumentata vascolarizzazione della tiroide, si può dire di aver ottenuto una guarigione.

Resta però assodato il fatto che la legatura delle quattro tiroidee non produce il pericolo della gangrena e resta confermato che il circolo collaterale è sufficiente alla nutrizione della ghiandola, per modo che non s'hanno nemmeno ad osservare fenomeni leggeri di cachessia strumipriva. Dai più si crede che il pericolo suddetto sia scongiurato per l'esistenza dell'arteria piramidale ed ima; ma il prof. Carle ha avuto occasione di legare oltre le quattro tiroidee, anche l'arteria tiroidea media di Neubauer, senza riscontrare successivamente fenomeni di alterata nutrizione della tiroide.

Erano scomparsi i sintomi di cardiopalmo, di oppressione al petto; l'impulso cardiaco non più diffuso e forte, anzi in alcuni casi l'ottusità cardiaca s'era impicciolita; persisteva però il vizio valvolare cardiaco riscontrato prima dell'operazione. Il polso, in media era 80.

Ebstein e Schwalbe a questo proposito dicono che se scompare la frequenza del polso per lungo tempo la malattia si può considerare come guarita, anche quando gli altri sintomi persistano, sebbene indeboliti.

I sintomi nervosi non erano più rilevabili in taluni casi, in altri persistevano sotto forma di nevrastenia, il tremore però non venne più riscontrato.

L'esoftalmo, su 8 guariti, solo in 5 era totalmente scomparso; negli altri 3, che sono quelli operati da pochi anni, la protrusione bulbare era ancora evidente ma in grado leggero, perchè la rima palpebrale era assai diminuita e molto modificata l'espressione dello sguardo.

Non c'è comune accordo nel giudicare quali malati sono guariti e quali no. Se per guarigione del Basedow s'intende la scomparsa completa della palpitazione, del gozzo, dell'esoftalmo ed altri fenomeni nervosi, allora si dovranno segnalare non molte guarigioni.

Ma se si considerano come guariti quei casi in cui, mediante l'operazione, siano scomparsi i fenomeni di tachicardia, cardio-

palmo, insonnia, tremore, e l'esoftalmo sia divenuto più leggero e siano rimasti soltanto taluni fenomeni nervosi, che non tolgano la capacità al lavoro ed il godimento della vita, allora certamente il numero di guarigioni sarà maggiore e gli esempi di siffatte guarigioni nella letteratura esistono già in gran copia.

Riguardo i 6 casi migliorati, solo in 2 venne osservato persistere il miglioramento, negli altri 4 avvenne una recidiva a vario intervallo di tempo dopo l'operazione.

Come si spiegano queste recidive?

Già da molti chirurghi venne osservato in persone operate di gozzo comune, un ingrossamento successivo del nucleo di sostanza tiroidea, lasciato dopo l'estirpazione quasi totale della tiroide, e fu considerato come un'ipertrofia compensante; ma sono pure state riscontrate in taluni casi vere recidive con grande accrescimento della porzione ghiandolare residua ed insorgenza di disturbi da rendere indicato un secondo atto operativo.

Ora simili recidive possono anche avvenire negli operati di morbo di Basedow, e col nuovo ingrossamento della parte di tiroide rimasta possono insorgere pure i relativi fenomeni della malattia; anzi, secondo Wolff, queste recidive di gozzo basedowiano sarebbero più frequenti di quelle dei gozzi comuni, poichè la parte residua del gozzo basedowiano operato avrebbe meno tendenza a subire la metamorfosi regressiva.

Riedel, Krönlein, Reinbach, Wolff, ecc., citano casi di recidiva con secondo intervento chirurgico e successivo miglioramento.

La causa di queste recidive viene spiegata pel fatto che l'esportazione di un solo lobo non ha impedito al lobo mediano od a quello del lato opposto di crescere e degenerare successivamente presentando le note caratteristiche di un gozzo vascolare.

Kocher interpreta queste riproduzioni non come insuccessi operativi, ma come insufficiente operazione.

Perciò tanto nell'operazione dei gozzi semplici quanto in quelli basedowiani conviene non limitarsi all'ablazione del lobo più ingrossato, ma anche, come già si disse, estendere il nostro inter-

vento sull'altro lobo, massime quando questo presenti evidenti caratteri degenerativi.

Questa pratica viene da lungo tempo adottata dal prof. Carle, specialmente nelle operazioni per gozzo esoftalmico.

La percentuale delle nostre recidive è abbastanza alta; vediamone un po' le cause.

Nei casi 6 e 8 si è praticata l'estirpazione di un solo lobo, di quello più grosso, non s'è potuto procedere alla resezione parziale dell'altro lobo, oppure fare la legatura delle rispettive arterie tiroidee per le gravi condizioni delle malate, che non permettevano in una sola seduta una più estesa operazione.

Le due malate non vennero più da noi allorquando sono comparsi i sintomi della recidiva, e per apposite informazioni assunte abbiamo solo potuto sapere che sono morte in seguito ad essa.

Invece i casi 10 e 15 abbiamo avuto l'occasione di rivedere più volte e constatarne la recidiva; ma veramente non possiamo attribuire la causa di questa ad un insufficiente atto operativo.

Nel caso 10° la prima volta è stata fatta la resezione totale del lobo sinistro e parziale del lobo destro; la seconda volta si è esportato il tumore largamente, lasciando solo di esso la parte più profonda, grossa quanto un uovo di piccione; sono insorti in seguito fenomeni di tetania, che scomparvero tosto colla somministrazione di tiroidina. Due anni dopo abbiamo constatato una seconda recidiva, ma le condizioni dell'ammalata erano tali da contro-indicare qualunque intervento.

Nel caso 15° il primo intervento è consistito nell'asportazione del lobo destro e legatura della tiroidea inferiore del lobo sinistro; nel secondo intervento si è fatta la resezione parziale del lobo sinistro e la legatura della tiroidea superiore.

Clinicamente gli struma recidivati hanno presentato i caratteri dei gozzi vascolari e non abbiamo potuto con questi caratteri darci un'esatta ragione di queste recidive locali, non ostante i diffusi atti operativi; e nemmeno la spiegazione vera di esse ci venne data dall'esame istologico dei singoli struma, poichè questi si sono presentati sotto l'aspetto di adenomi tiroidei comuni.

Tuttavia dall'esposizione dei suddetti casi appare chiaramente che fra l'alterazione della tiroide, o parte di tiroide residua ad atti operativi, e la fenomenologia basedowiana esiste uno stretto rapporto di dipendenza, di causa ad effetto, e perciò la cura chirurgica avente lo scopo di esportare il più che possibile la tiroide alterata produce, se non sempre una guarigione, un miglioramento.

La cura chirurgica del morbo di Basedow conta ormai numerosi fautori, e tra questi, i migliori chirurghi.

Secondo Reinbach essa venne iniziata nel 1874 da Magnanghton Jones, da Watson 1875, da Lister 1877, da Tillaux 1880, ecc.; venne poi dato nel 1883-84-85 all'intervento chirurgico un grande impulso dalle esperienze personali di Kocher, Rehn, Mikulicz, Krönlein, Lemke, Roux, Riedel, ecc., i quali autori riportarono casi di Basedow operati con buon successo.

Da studi e ricerche fatte, specialmente da Gautier e da Möbius (1885-87), venne assodato che il Basedow è prodotto da un'alterata funzione della tiroide. Poggiata sulla teoria tiroidea, la cura operativa del gozzo esoftalmico assunse in seguito un maggiore sviluppo, come viene provato dalle numerose statistiche ed osservazioni cliniche pubblicate in questi ultimi tempi.

Dando un rapido sguardo alle principali statistiche, vediamo che l'intervento chirurgico sul gozzo di Basedow è seguìto da risultati confortanti e soddisfacenti.

Statistica di Schulz di 128 casi, di cui 73 % guariti; 20 % migliorati e 4 morti;

Id. di Sorgo di 174 casi, con una mortalità del 13 %;

Id. di Allen Starr di 190 casi, con una mortalità del 12 %;

Id. di Rehn di 319 casi, di cui 175 guariti: 54 %; 89 migliorati: 27 %; 13 con insuccesso: 4 %; 42 morti: 13 %;

Id. personale di Wolff di 9 casi, di cui 6 guariti, 1 recidivato, 2 morti;

Id. di Bertha Wilner di 22 casi, 18 con esito, 2 senza esito, 2 morti: 10 % di mortalità;

Statistica di Krönlein di 21 casi, 9 guariti, 6 migliorati, 4 poco migliorati, 2 morti: 10 %;

Id. di Mikulicz di 18 casi, 12 operati con successo, 4 con miglioramento, 1 con insuccesso, uno morto;

Id. di Tricomi di 3 casi, con 3 guarigioni;

Id. di Kocher di 59 operati, di cui 45 guariti: 76 %, 8 migliorati: 14 %; 2 solo poco migliorati: 3,3 %; 4 morti: 6,7 % di mortalità;

Id. di Friedheim di 20 operati, in 14 guarigione, in 5 miglioramento; uno è morto con sintomi di tetano: 5 % di mortalità;

Id. personale di Carle di 15 operati, di cui 8 guariti: 53,3 %; 6 migliorati: 40 %; 1 morto: 6,7 % di mortalità.

Contro la terapia operativa sono insorte molte obbiezioni e ad essa sono stati fatti diversi appunti:

1° Il pericolo dell'operazione, che avrebbe solo un'azione suggestiva e non specifica;

2° L'intervento operativo sarebbe solo utile in casi di laringo-tracheo-stenosi;

3° I risultati ottenuti dai casi operati sono stati buoni perchè non si trattava di vero, genuino Basedow, ma di Basedow secondario o pseudo-Basedow;

4° La strumectomia sovente è seguìta da ipertiroidizzazione, con aumento dei sintomi da intossicazione di succo tiroideo, oppure da morte;

5° Con questo intervento resta solo influenzata la tachicardia e non l'esoftalmo;

6° Mettendo in bilancia da una parte i rischi e le incertezze dell'operazione e dall'altra la possibilità di guarire senza incorrere in questi pericoli, colla cura medica, si saprà subito a quale delle cure bisognerà ricorrere, ecc., ecc.

Ma le statistiche surriferite tolgono ogni dubbio sull'efficacia della cura chirurgica e sono così eloquenti che ci risparmiano ogni discussione a tal proposito.

La terapia interna potrà servire nelle forme iniziali, ma nelle forme classiche e complete di morbo di Basedow non potrà mai ottenere i successi della chirurgia.

Patogenesi del morbo di Basedow.

La funzione della ghiandola tiroidea non solo è di grande importanza, ma è indispensabile per la conservazione della vita. Questa funzione venne conosciuta dall'osservazione dei fenomeni che conseguono all'estirpazione dell'organo. Mediante esperienze su animali intraprese pel primo da Schiff e continuate da molti altri autori (Horsley, Fuler, Albertoni, Tizzoni, Cyon, Fano, Zanda, Vassale, ecc.), mediante osservazioni cliniche ed anatomo-patologiche fatte sull'uomo da Reverdin e da Kocher, confermate poi da molti altri chirurghi (Carle, Colzi), venne stabilito che l'asportazione completa della tiroide produce un complesso sintomatico formante una malattia ad andamento più o meno cronico, con esito infausto, chiamata da Reverdin mixedema post-operativo e da Kocher cachessia strumipriva. Questo quadro morboso è analogo a quello che si osserva nel mixedema degli adulti e nel mixedema congenito dei bambini, il primo prodotto da atrofia del corpo tiroide, il secondo dalla sua mancanza congenita.

Venne così aperto colle suddette ricerche ed osservazioni un nuovo e vasto campo di lavoro all'indagine fisiologica della tiroide, e riconosciuta nella mancata funzione della ghiandola la causa delle surriferite malattie, si pensò subito (Schiff, Wassale, Cley, Howitz) di curarle colla somministrazione di tiroide per via interna e di succo tiroideo per via ipodermica.

Dagli effetti dell'estirpazione della ghiandola tiroidea e dal buon successo ottenuto colla cura opoterapica si son andati via via facendo della funzione del corpo tiroide i seguenti concetti:

1° La ghiandola ha la funzione di impedire un'auto-intossicazione, di rendere innocue delle sostanze che si formano nel-

l'organismo per opera del ricambio materiale e che posseggono un'azione molto venefica (mucina), sia trasformando in corpi facilmente eliminabili questi prodotti tossici, sia neutralizzando direttamente questi prodotti colla sua secrezione (Vassale, Luciani).

2° La ghiandola avente una funzione secretoria produce essa stessa una o più sostanze importanti pel sistema nervoso e pel ricambio materiale dell'organismo.

La tiroide compie la suddetta importante funzione mediante sostanze attive; la più interessante di queste sostanze finora trovate è il composto organico del iodio, iodotirina di Baumann. Questa sostanza non esiste allo stato libero nella tiroide, ma combinata colle materie albuminoidi. Oswald sostiene che la combinazione sia una globulina iodata: la tireoglobulina.

La quantità di iodio varia a seconda delle alterazioni della tiroide; in tesi generale allorquando la ghiandola è malata contiene meno iodio. Secondo Baumann, Kocher, Oswald, la quantità di iodio contenuto nella sostanza colloidea aumenta in certi gozzi (colloidei) e diminuisce in certi altri. Secondo Oswald la quantità di iodio dipende strettamente dalla quantità di sostanza colloidea, e siccome questa sostanza è diminuita nel gozzo basedowiano, così anche il iodio sarebbe scarso.

La sostanza colloidea è formata (Oswald) essenzialmente da due sostanze, l'una contenente tutto il iodio della ghiandola (tireo-globulina), l'altra non contenente iodio, ma fosforo (nucleo-proteide).

L'importante secreto, iodotirina, rispettivamente tireo-globulina, passa nel sangue per la via dei linfatici.

Altri principii attivi vennero estratti dalla tiroide: tireo-antitossina di Fraenckel, che ha influenza sulla circolazione (accelera il polso) ed è capace di paralizzare le convulsioni tetaniche che insorgono dopo la tiroidectomia; tireoproteide di Kocher e di Notkin, che produce dei fenomeni tetanici iniettata per via ipodermica; questa sostanza sembra perciò appartenere ai composti che si accumulano nell'organismo dopo la tiroidectomia.

Abbiamo riassunto per sommi capi la funzione della tiroide e passate brevemente in rassegna le principali sostanze attive, perchè, come vedremo in seguito, dalle ricerche chimiche di quest'ultime potremo avere una spiegazione abbastanza esauriente dei fenomeni basedowiani.

E qui ci s'affaccia spontanea alla mente la domanda: Se la deficienza o la mancanza assoluta dei principii attivi della tiroide è causa di mixedema o di cachessia, la loro esuberanza quali fenomeni produce?

La risposta viene data dalle seguenti osservazioni fatte sia sugli animali, sia sull'uomo.

1° Il tiroidismo artificiale. Colla somministrazione della tiroidina in individui affetti da mixedema s'ha guarigione; continuando la cura si producono fenomeni identici a quelli del morbo di Basedow: tachicardia, elevazione di temperatura, insonnia, agitazione, poliuria, debolezza generale, orticaria, tremore, sudori, ecc.

Beclère in una malata di mixedema in cui aveva praticata una cura tiroidea troppo intensa osservò non solo la scomparsa del mixedema, ma l'avvento di sintomi di morbo di Basedow. Uguali effetti osservarono molti altri autori: Alex, Maude, Horig, Greenfield, Marie, Guerlain, Harris, Smith, Chantemesse, ecc.

Anche la somministrazione di preparati di tiroide in individui sani, od affetti da malattie della pelle o mentali, sempre quando venga spinta ad alta dose, produce gli stessi fenomeni, già rilevati da Vermehren, Greenfield, Jackson, Macphall, Garbod, Spencer, ecc.

La cura tiroidea e iodica nel morbo di Basedow è nociva, fa peggiorare tutti i sintomi della malattia; fatti che noi abbiamo potuto constatare nei nostri malati.

Auld, Beclère, Ballet ed Enriquez hanno osservato che le iniezioni prolungate di estratto tiroideo procurano nei cani una serie di fenomeni analoghi a quelli che si notano nel morbo di Basedow.

2° Il tiroidismo spontaneo, così detto per distinguerlo da quello della cura tiroidea, s'osserva in molti gozzi semplici, volgari ed è caratterizzato dal seguente quadro clinico: tachicardia,

cardiopalmo, insonnia, debolezza generale, aumento di temperatura, vertigini, disturbi psichici, sudori, tremori, alterazioni del materiale di ricambio (azoturia, fosfaturia, glicosuria, albuminuria), dimagramento, ecc. I fenomeni nervosi e l'esoftalmo s'osservano più raramente e meno intensamente in gozzi semplici, mentre quelli cardio-vascolari sono più frequenti e più intensi.

Mikulicz e Reinbach considerano due estremi riguardo la funzione della tiroide; l'ipofunzione causa del mixedema e cretinismo, l'iperfunzione causa del tireoidismo, e distinguono i gozzi in tre gruppi:

1° Gozzi senza sintomi collaterali; 2° Gozzi con sintomi di compressione sugli organi vicini; 3° Gozzi con o senza sintomi di compressione e con sintomi nervosi; i quali ultimi sono legati ad un' aumentata funzione della tiroide.

Riportano in apposite tabelle i gozzi con sintomi di iperfunzione in numero di 69, che non devono essere considerati come casi di Basedow e nemmeno casi di forme fruste, ma come forme di tiroidismo spontaneo caratterizzato da tachicardia, tremore alle mani e lingua, cardiopalmo, vertigine, disturbi psichici e talvolta esoftalmo.

Secondo questi autori, il tireoidismo sarebbe non solo prodotto dall'iperfunzione della tiroide, ma anche da un altro fatto; cioè dall'irritazione delle fibre nervose del gran simpatico, numerose nella capsula tiroidea, in seguito all'ingrossamento della ghiandola.

Fenomeni di tiroidismo nei gozzi comuni vennero osservati da molti altri autori, tra i quali Marie, Woffler, Wette, Kraus, Ebstein, Schwalbe, ecc.

Marie, a questo proposito, dice che il gozzo si basedowizza.

Ebstein, Schwalbe distinguono nel decorso di alcuni gozzi cronici due periodi: 1° Lo stadio dell'iperplasia della ghiandola tiroide; 2° Lo stadio della cachessia tiroidea.

Il 1° stadio è caratterizzato dalle conseguenze di un'aumentata funzione della tiroide iperplastica, cioè dal tiroidismo, in cui s'os-

serva la *cardiopatia da gozzo* prodotta non già da un'influenza puramente meccanica della pressione del gozzo sui nervi cardiaci, ma dall'intervento degli apparecchi regolatori del cuore e vasi per effetto dell'abnorme funzione della tiroide; onde maggior frequenza del polso, pulsazioni grosse e molli, curve dicrote del polso rivelante un esiguo tono vasale, itto cardiaco più forte, ottusità cardiaca aumentata, occhi lucenti, facili sudori, tremolii, dermografismo, ecc.

I segni del tiroidismo possono anche comparire durante il decorso della tiroidite e strumite ed in taluni casi, immediatamente dopo una tiroidite o strumite, fu osservato lo sviluppo del morbo di Basedow.

Ora un secondo quesito ci rimane da risolvere: se colla somministrazione di tiroidina a dose alta e continuata si produce tanto negli individui affetti da mixedema quanto in quelli sani un tiroidismo artificiale, se negli ammalati di gozzo comune può insorgere per iperfunzione della tiroide un tiroidismo spontaneo, come dobbiamo interpretare questa reazione dell'organismo verso l'esagerata azione di sostanze tireogene?

Alcuni considerano il tiroidismo come una specie di morbo di Basedow; altri lo ritengono come una forma frusta di Basedow, o come una forma sintomatica, secondaria, pseudo-Basedow, da distinguere dal vero, genuino, idiopatico, primitivo Basedow; altri infine ritengono il Basedow ed il tiroidismo per due processi distinti, massime dal lato eziologico.

Ma è possibile una divisione netta tra il tiroidismo ed il morbo di Basedow? In altre parole, quale rapporto esiste tra l'alterata funzione della tiroide e la fenomenologia basedowiana?

E qui entriamo nel vasto campo delle ipotesi e delle teorie, ma ci limitiamo a parlare di quelle più importanti.

Secondo Mikulicz, il quadro clinico di Basedow si deve distinguere da quello del tiroidismo spontaneo, perchè nel morbo di Basedow si ha un quadro specifico: il polso è più frequente, l'esoftalmo più accentuato, i disturbi nervosi sono più gravi, e poi

i disturbi psichici e quelli trofici sogliono mancare nel semplice gozzo. Se si son trovati disturbi trofici nel tiroidismo artificiale gli è perchè esiste cardinale differenza tra la forma spontanea e quella artificiale di tiroidismo, non corrispondendo i preparati tiroidei artificiali quantitativamente e qualitativamente alle sostanze elaborate dalla tiroide.

L'Autore aggiunge che la natura del Basedow in nessun modo può essere spiegata da una maggior funzione della tiroide e che l'affezione basedowiana è una vera nevrosi. La posizione della tiroide nella sintomologia complessa del Basedow viene così da Mikulicz precisata: il gozzo non è primitivo, ma uno dei restanti coordinati sintomi della malattia; la tiroide si ipertrofizza in seguito alle stesse influenze, che producono difettosi disturbi trofici in altri organi e tessuti; l'ipertrofia della tiroide produce un'aumentata funzione e quindi i sintomi di tiroidismo; cosicchè ne resta conseguentemente anche aumentato il quadro clinico della malattia basedowiana.

La tiroide, conclude l'autore, *è nel corso del Basedow come un moltiplicatore inserito, per modo che togliendo o diminuendo il moltiplicatore, viene facilitata la guarigione della malattia.* Se si hanno poi con questo metodo cattivi risultati, gli è perchè i disturbi primitivi sono così grandi, che il quadro della malattia non può subire modificazioni. In fine i casi di Basedow senza gozzo vengono da Mikulicz spiegati dal fatto che non occorre il moltiplicatore a sviluppare il tipico quadro della malattia.

L'interpretazione del gozzo come un moltiplicatore che aumenti la gravità del morbo di Basedow è ingegnosa, ma è completamente in contraddizione coi risultati di guarigione di morbo di Basedow, che Mikulicz stesso riporta nella sua statistica, mediante operazione chirurgica sul gozzo. Se la tiroide ingrossata non è la causa della malattia, perchè questa guarisce colla strumectomia o legatura dell'arteria tiroide?

Se la tiroide si comporta come un moltiplicatore, togliendo questo si dovrebbe solo avere miglioramento e non guarigione.

Ebstein, Schwalbe ammettono che il morbo di Basedow ed il tiroidismo costituiscano due processi diversi; la malattia di Basedow non è una semplice « forma di gozzo », ma *una nevrosi costituzionale*, e la causa dell'alterazione del meccanismo nervoso non si conosce.

« L'ingrossamento e l'abnorme funzione della tiroide e l'esoftalmo non stanno in diretto rapporto di dipendenza fra loro, ma sono entrambi l'effetto della stessa causa; eccitamenti ripetuti dei depressori producono iperemia congestiva nella tiroide ed in seguito un' iperplasia, dilatazione dei vasi sanguigni dell'orbita e successiva iperplasia del tessuto adiposo retro-bulbare ».

I suddetti autori interpretano il tiroidismo appartenente al gozzo comune, caratterizzato essenzialmente da disturbi cardio-vascolari (cardiopatia da gozzo), come effetto di iperfunzione della tiroide; nel morbo di Basedow invece considerano i disturbi cardio-vascolari, che sono identici a quelli prodotti dal tiroidismo, come la conseguenza di una nevrosi cardio-vascolare. « La forma di gozzo tipica pel morbo di Basedow (turgescenza congestivo-iperemica della tiroide), come pure l'aumento della funzione della ghiandola, è qualche cosa di secondario che si sviluppa grazie alla nota azione vicariante tra nervi del cuore e nervi della tiroide ».

Ma è provato che per opera del nervo depressore si possa produrre iperemia, iperplasia, gozzi iperplastici diffusi, quali s'hanno nel morbo di Basedow? Perchè gli stessi sintomi: tachicardia, azione rinforzata del cuore, diminuito tono vasale, polso venoso, tremore, tendenza al sudore, dermografismo, ecc. ecc., sono prodotti da cause diverse, a seconda che si tratti di gozzo comune o di gozzo di Basedow?

Continuiamo a passare brevemente in rassegna le principali teorie nervose. Queste teorie sono abbastanza seducenti ed hanno avuto, come fautori e sostenitori, clinici e patologi illustri.

Charcot, Rendu, Buschan, Cardarelli, ecc., ritengono il Basedow per una nevrosi avente sede nella corteccia cerebrale; Ballet per

una nevrosi bulbare e Cyon per una nevrosi da parte del depressore *cordis*.

Il Basedow sarebbe perciò una nevrosi analoga all'isterismo, epilessia, corea, ecc., perchè in essa vi si ravviserebbe l'ereditarietà nevropatica, il carattere nevropatico dei sintomi e non si sarebbe riuscito a rintracciare una constatabile lesione anatomopatologica.

Le modificazioni secretorie della tiroide in questa nevrosi deriverebbero da un disturbo primitivo del funzionamento del sistema nervoso (Regnier, Debrage, Hutchinson); ma secondo noi l'influenza nervosa agirebbe riguardo il morbo di Basedow più come causa predisponente che come causa determinante, e se gran parte del sistema nervoso entra in giuoco nello sviluppo e decorso della malattia, gli è per l'azione di uno stimolo, in certo qual modo specifico, che, come vedremo, ha origine dalla tiroide.

A dimostrazione del nostro asserto valga, ad esempio, il seguente caso: Andrea Cristiani pubblicò un caso di morbo di Basedow, complicato da psicosi melanconica ansiosa con impulsi suicidi, guarito colla strumectomia; questo caso dimostra l'origine tiroidea della psicosi, perchè coll'esportazione della tiroide si è tolta la sorgente di veleni che intossicando i centri nervosi davano luogo alla psicosi.

La teoria nervosa, che ammette che il *primum movens* abbia sede nel midollo allungato (Benedikt, Geigel, Brissaud, Raymond, ecc.), trova anche un appoggio in dati sperimentali.

Filehne, Durdufi, Bienfait, ledendo i corpi restiformi hanno riprodotto molti dei sintomi basedowiani, perciò credono che la causa della malattia sia prodotta da alterazioni del midollo allungato.

Tedeschi, ripetendo le esperienze dei suddetti autori, ha trovato che 3-5 ore dopo la lesione dei corpi restiformi s'ha l'esoftalmo, ampliamento della rima palpebrale e tachicardia.

Di più ha riscontrato tremore generalizzato, poliuria, glicosuria, azoturia, fosfaturia, salivazione abbondante e talora ha notato che mentre il polso diventa frequente, il respiro va facendosi più raro.

L'autore conclude che, per l'analogia fra gozzo esoftalmico spontaneo e gozzo esoftalmico sperimentale, colla lesione dei corpi restiformi non è soltanto una sindrome che si provoca, ma un vero stato morboso che si identifica colla malattia di Graves; che le alterazioni del ricambio nei basedowiani si debbono mettere in dipendenza della funzione tiroidea (Matthes, Kocher); poichè esse s'attenuano o scompaiono allorquando s'asporti parzialmente la tiroide sia all'uomo, sia al cane basedowiano.

Che tutta la sintomatologia è in rapporto colla tiroide, perchè la somministrazione di tiroide facilitava la comparsa della sindrome nei cani operati, mentre l'asportazione della ghiandola, se eseguita prima della lesione dei corpi restiformi, impediva il manifestarsi della fenomenologia basedowiana.

Aggiunge che per rapporti tra centro bulbare e tiroide (per le origini del vago, simpatico, centri vasomotori) si ha ragione di considerare il morbo di Basedow come un complesso di sintomi provocati da un' alterazione anatomica funzionale del centro, stabilito in parte primitivamente, in parte in via secondaria all'iperfunzione tiroidea, prodotta dalla perturbazione bulbare stessa.

Tale iperfunzione tiroidea agendo alla sua volta sul centro bulbare accentuerebbe o manterrebbe lo stato morboso, è già, come si disse, una specie di circolo chiuso; *la lesione bulbare influisce sulla tiroide aumentandone la funzione, questa alla sua volta sul centro bulbare.*

Che il centro bulbare entri in azione nel morbo di Basedow è incontestabile, poichè gran parte dei sintomi della malattia rivelano la loro localizzazione appunto nei centri bulbo-protuberenziali, ma che l'alterata funzione di questi centri costituisca un fatto primitivo e l'iperfunzione della tiroide un fatto secondario non è conforme alle nostre vedute.

Tedeschi dice poi che la sostanza secreta dalla tiroide esercita un' azione speciale, quasi elettiva sopra il centro bulbare, analogamente alla cocaina (Durdufi), alla pilocarpina, apomorfina, acido cianidrico, che hanno un' influenza speciale sopra l'uno o l'altro

centro bulbare (Bienfait). Ma allora che necessità di ammettere una lesione anatomica o funzionale primitiva del centro bulbare affinchè questo resti influenzato dal secreto tiroideo?... L'iperfunzione tiroidea non potrebbe agire primitivamente sul centro bulbare?...

Secondo Salmon, l'ipersecrezione tiroidea farebbe sentire la sua azione sui centri bulbo-protuberenziali in modo secondario.

L'autore in una rivista sintetica sulla patogenesi della malattia di Basedow conclude che il morbo deve la sua origine ad un disturbo funzionale dell'*ipofisi* e particolarmente ad un pervertimento funzionale con insufficienza della sua secrezione fisiologica, per cui si determina un'intossicazione iniziale nei centri nervosi, specialmente nei centri bulbo-protuberenziali, e che a questa intossicazione si deve in via secondaria, per la stimolazione del suo centro secretorio, l'iperfunzione della tiroide. L'ipersecrezione tiroidea poi, cui seguirebbero le alterazioni nella struttura ghiandolare, si localizzerebbe appunto nei centri nervosi, che, già lesi dall'intossicazione dell'ipofisi, costituirebbero un *locus minoris resistentiae*, determinando così la sindrome basedowiana.

Ma in base ai dati soggettivi ed oggettivi riscontrati nell'esame dei nostri casi clinici, in base ai risultati ottenuti coll'esportazione parziale della tiroide lesa anatomicamente e funzionalmente, in base ai fatti che fra breve andremo accennando, riteniamo che la fonte dell'intossicazione risieda nell'alterata secrezione della tiroide, che il disturbo funzionale del sistema nervoso sia secondario a veleni provenienti dall'ipertiroidizzazione o distiroidizzazione, che l'azione dei centri nervosi possa venir in modo diretto, primitivo turbata da tossici aventi l'origine della tiroide senza il concorso di altre sorgenti rappresentate da altre ghiandole a secrezione interna.

Siamo d'accordo col Salmon nel ritenere che il morbo di Basedow presenti i caratteri delle malattie che colpiscono le ghiandole a secrezione interna che presiedono al metabolismo organico e che tali ghiandole siano legate fra loro da intimi rapporti anatomici e funzionali. Per queste relazioni è anche probabile che

nell'affezione basedowiana a lato di un'alterazione tiroidea primitiva o principale possa esisterne anche un'altra secondaria o concomitante dell'ipofisi (in grado più o meno accentuato), ma fatto sta ed è che il quadro clinico della malattia è caratterizzato e dominato da un disturbo organico e funzionale della prima e non da quelli della seconda ghiandola.

Non crediamo poi che di tutte le ghiandole a secrezione interna l'ipofisi sia quella che in maggior grado possa produrre una intossicazione dei centri nervosi, poichè questi sono sensibilissimi a tutti gli stimoli tossici provenienti da qualunque organo. Gli stimoli morbosi che possono originarsi dalla ghiandola pituitaria non hanno un' azione più specifica, più elettiva sui centri bulbo-protuberenziali di quelli che possono svilupparsi dalla tiroide.

Inoltre, delle teorie nervose ci rimane ancora da citare quella del simpatico, che gode pure molte simpatie.

I fautori di questa teoria sono numerosi: Koeben, Trousseau, Rosenthal, Graefe, Gutmann, Abadie, Jonnesco, Jaboulay, Depage, ecc., ecc.

Alcuni avrebbero riscontrato lesioni istologiche nel simpatico, altri riterrebbero causa della malattia una nevrosi del simpatico.

Se ammettiamo un' irritazione permanente del simpatico si potrebbe spiegare l'acceleramento del polso e fors' anche l'esoftalmo, ma non il gozzo che deve dipendere, secondo la teoria, la dilatazione dei vasi; se ammettiamo una paralisi del simpatico si potrebbe spiegare il gozzo e l'esoftalmo; ma allora come avviene l'acceleramento del polso?

Se per avere l'esoftalmo e tachicardia occorre un'irritazione del simpatico e per avere congestione e gozzo occorre una paralisi, come si spiega la presenza contemporanea dei tre sintomi cardinali del Basedow? Bisogna quindi ammettere una dissociazione funzionale nelle fibre del simpatico, di cui una parte sarebbe eccitata, un' altra sarebbe paralizzata. Ed allora non sarebbe più logico supporre che il disturbo nervoso risieda più centralmente, nel bulbo o nel midollo cervicale, anzichè nel simpatico cervicale?

Ad ogni modo, ammesso pure che un'eccitazione di natura patologica prolungata del simpatico cervicale possa cagionare tachicardia, esoftalmo e congestione al corpo tiroide (Morat), è dimostrato che la semplice congestione, vaso-dilatazione, possa dare origine a gozzi iperplastici, diffusi, colloidei, quali s'hanno nel Basedow?

Dato anche ciò possibile, perchè le altre ghiandole del collo, pure congestionate, non subiscono uguale ipertrofia ed iperplasia? E poi, se si tratta d'un' affezione del simpatico, perchè deve reagire solo quello cervicale e non quello toracico ed addominale? Nel morbo di Basedow è tutto il sistema nervoso vasomotorio alterato, o solo parzialmente?

Gerhardt, Kocher, Ehrich, in base a numerose osservazioni, ritengono che tutto il sistema nervoso vasomotorio, compreso il centro, concorre alla produzione dei sintomi della malattia e non solo un' irritazione o paralisi del simpatico cervicale.

Io ho intrapreso una serie d'esperienze (*Policlinico*, 1904) sui cani allo scopo di studiare le conseguenze della resezione dei nervi tiroidei sulla struttura ghiandolare; ho resecato sia da una parte, sia bilateralmente, il laringeo superiore ed inferiore ed il nervo faringeo-inferiore e, praticato l'esame-microscopico delle tiroidi a vario intervallo di tempo dopo l'operazione (da 1 a 10 giorni, da 1 a 6 mesi), non ho trovato alcuna differenza di struttura follicolare, nè ho riscontrato alcuna alterazione macro-microscopica che si potesse mettere in rapporto colla sezione dei nervi; quindi non fatti di ipertrofia, iperplasia dell'epitelio, d'ipo-ipersecrezione, non fatti degenerativi; l'unica conseguenza sarebbe stata una vaso-dilatazione, congestione transitoria, limitata solo ai primi giorni d'esperimento. Ho concluso che i nervi tiroidei non avrebbero azione trofica sulla ghiandola e che quindi verrebbe a mancare alla teoria nervosa simpatica sulla patogenesi del Basedow un appoggio importante ed in conseguenza sarebbe poco giustificata la simpaticectomia come cura di questa malattia.

Ma allora come si devono interpretare i buoni risultati dati dalla resezione del simpatico cervicale?

Ne daremo fra breve la spiegazione.

Sée ed Hammond attribuiscono alla paralisi del vago il fenomeno della tachicardia, i disturbi gastro-intestinali e quelli respiratorî.

Alcuni esperimenti del Paladino permettono di riconoscere nella turbata azione del vago la causa di molti sintomi basedowiani, però per ottenere oltre la tachicardia anche l'esoftalmo, l'autore ha dovuto tagliare contemporaneamente e vago e simpatico al collo.

Nel mio contributo alla vagotomia del collo (*Policlinico*, 1905) ho praticato in alcuni cani l'esportazione del plesso gangliforme unitamente col ganglio cervicale superiore del gran simpatico.

Ho notato leggero rallentamento del respiro, acceleramento accentuato del polso, voce rauca, conati di vomito, tosse secca, miosi, congiuntiva iniettata, maggior lacrimazione, leggera ptosi palpebrale e retrazione del bulbo.

Al 10° giorno d'operazione in genere il respiro diveniva regolare, non s'aveva più il vomito, nè la tosse; in seguito il polso diminuiva di frequenza e dopo 3-4 mesi dall'operazione scompariva ogni fenomeno oculare e la frequenza del polso. L'unica conseguenza residua all'atto operativo era la voce rauca; quindi riguardo ai fenomeni basedowiani ho osservato tachicardia, ma transitoria; non ho notato esoftalmo, ma bensì retrazione del bulbo oculare, eptosi della palpebra.

Per essere completi nella rivista delle numerose e svariate teorie e per dimostrare in pari tempo quanto s'è discusso sulla patogenesi del Basedow facciamo ancora accenno, solo di passaggio, ad alcune ipotesi e teorie emesse per spiegare l'essenza della malattia.

Lasciando da parte la dottrina cardiaca (Graves, Storkes), quella meccanica (Barry, Tillaux), secondo la quale la sindrome basedowiana sarebbe determinata alla compressione del gozzo sui vasi

e nervi cervicali, dottrine ormai quasi da tutti abbandonate, diciamo solo che la prima teoria messa in campo ed escogitata da Basedow e sostenuta da Graves, Aran, Eulemburg, Hürtle, Hiffelsheim, Bouillaud, ecc., è stata l'ematogena.

La malattia avrebbe il suo punto di partenza in un'alterazione primaria del sangue; la tiroide secondariamente modificherebbe la sua secrezione colla produzione di un secreto più abbondante ed in pari tempo alterato e tossico. Le basi di questa teoria troverebbero un appoggio nel fatto che sovente il morbo di Basedow è preceduto ed accompagnato da anemia e clorosi e nei buoni risultati terapeutici.

Ricerche fatte su questo proposito da A. Kocher sono state infruttuose, perchè non ha trovato un'alterazione specifica del sangue nel morbo di Basedow, nè riguardo il numero e forma dei globuli rossi, nè riguardo il contenuto emoglobinico.

Rabaioli Regolo, mercè apposito esame del sangue appartenente ad un caso clinico di Basedow, ha riscontrato diminuita la isotonia dei globuli rossi, fatto che l'autore ha messo in stretta relazione coll'intossicazione d'origine tiroidea e non già con un'alterata crasi sanguigna speciale primitiva.

Regolo ha pure constatato aumentata la tossicità dell'urina, fatto già rilevato da altri (Boinet, Silber, Kocher, ecc.).

Vigouroux considera nel morbo di Basedow due intossicazioni: la 1ª è l'intossicazione diatesica d'origine intestinale; la 2ª è l'intossicazione tiroidea conseguenza della 1ª. Il veleno d'origine intestinale può agire sulla tiroide in due modi differenti, o producendo vaso-dilatazione con eccitazione funzionale, ed allora s'avrà la sindrome basedowiana, oppure cagionando vaso-costrizione con depressione funzionale ed allora insorgeranno fatti di mixedema.

Questa comunità d'origine delle due malattie spiegherebbe la coesistenza in certi casi di sintomi basedowiani e mixedematosi; perciò l'autore ha formulato la seguente terapia: 1° Cura generale combattendo i disturbi di nutrizione e lo stato diatesico; 2° Cura sintomatica che consiste nella faradizzazione carotidea.

Che la cura dietetico-igienica produca miglioramento nel morbo di Basedow è un fatto evidente e constatato da tutti, ma secondo noi la cura generale produrrebbe in questo caso solo effetti palliativi, effetti che si potrebbero ottenere in molte altre malattie, in cui i disturbi gastro-intestinali entrassero in scena secondariamente.

In ultimo aggiungiamo che vi sono alcuni autori che credono che il gozzo esoftalmico possa dipendere da un' influenza riflessa in seguito alla presenza di polipi nasali (Hack, Hopmann), di tumore orbitario (Berger), di fibroma uterino (Picqué), di rene mobile (Cordon), di annesiste (Bonillj), ecc., ecc., poichè coll'esportazione di simili parti alterate anatomicamente s'è ottenuta la scomparsa della sindrome basedowiana; onde guarigione del gozzo esoftalmico con intervento a distanza su organi malati.

La spiegazione di queste guarigioni è per noi ignorata e ci accontentiamo di citare i fatti senza interpretarli.

Ma i suddetti casi non saranno stati forme fruste di morbo di Basedow?

In complesso coloro che considerano il *primum movens*, il punto di partenza del morbo di Basedow nell'affezione del sistema nervoso centrale o periferico, nell'alterata crasi sanguigna o nell'intossicazione d'origine intestinale, ammettono sempre un' alterazione secondaria della funzione della tiroide e riconoscono in essa l'insorgenza di molti fenomeni basedowiani dovuti specialmente all'ipertiroidizzazione.

Ma i fenomeni di ipertiroidizzazione che s'osservano nel morbo di Basedow sono uguali a quelli che s'hanno nel tiroidismo artificiale, a quelli del tiroidismo spontaneo che sovente occorre di rilevare in gozzi comuni; ora un complesso di sintomi identici deve essere prodotto dalla stessa causa; perciò se noi attribuiamo l'insorgenza del tiroidismo artificiale alla somministrazione a dose troppo alta di tiroidina, se riconosciamo il tiroidismo spontaneo prodotto da un'ipersecrezione ghiandolare tiroidea, perchè gli stessi fenomeni devono avere nel morbo di Basedow un'altra origine?

Quindi noi riteniamo il tiroidismo ed il morbo di Basedow per due processi identici aventi il loro punto di partenza nella tiroide; noi non accettiamo la divisione del Basedow in primitivo e secondario, considerando nel primitivo l'origine nervosa o discrasica dei fatti e nel secondario l'origine tiroidea; ma distinguiamo della malattia due forme, l'una grave che sarebbe data dal noto quadro clinico classico, caratterizzato dai tre sintomi cardinali; l'altra leggera che sarebbe rappresentata dal tiroidismo; *onde fra morbo di Basedow e tiroidismo vi sarebbe solo differenza di grado e nessuna differenza patogenetica.*

I seguenti fatti appoggiano in modo indiscutibile l'origine tiroidea del morbo di Basedow:

Il mixedema sta all'atrofia della tiroide, atroidizzazione, come il Basedow all'ipertrofia della tiroide, ipertiroidizzazione, cioè il mixedema forma il contrapposto del Basedow; i sintomi delle due malattie sono perfettamente opposti: nel mixedema si riscontra ordinariamente ipotermia e senso di raffreddamento, rallentamento dell'azione cardiaca, secchezza della pelle, scarsezza di sudori, depressione psichica, ecc.; nel morbo di Basedow, al contrario, si nota aumento dell'eccitabilità psichica, acceleramento del polso, pelle umida ed iperemica, senso di calore, ecc.

In conferma del rapporto tra mixedema e Basedow si possono riportare casi di mixedema che in seguito ad opoterapia tiroidea guarirono, casi in cui sono comparsi transitoriamente fenomeni basedowiani e casi in cui è sopraggiunta una vera e completa malattia di Basedow.

In entrambe le malattie compare poi una grave cachessia, che chiude il quadro clinico, cachessia prodotta certamente da intossicazione.

Sono citati casi (Kocher, Marie, Maude, Putnam, Osler, Smith, Vogt, ecc.), in cui il morbo di Basedow spontaneamente si è trasformato in cachessia strumipriva, casi di Basedow con contemporanei sintomi di mixedema, ed in fine casi di cachessia strumipriva in cui son comparsi fenomeni basedowiani.

Questi fatti sono diversamente interpretati dagli osservatori. Alcuni li considerano come fatti clinici che complichino molto la questione dell'antagonismo tra morbo di Basedow e mixedema, altri li ritengono dovuti ad una degenerazione od atrofia dello struma basedowiano, ad un'alterazione chimica del secreto tiroideo.

S'è tirato in campo, per spiegare meglio i suddetti fenomeni, la funzione delle ghiandole paratiroidee, che sarebbe diversa da quella della tiroide.

Da ricerche anatomiche risulta che la tiroide non è una ghiandola semplice, ma un apparato tiro-paratiroideo, e la coesistenza del mixedema col Basedow si può interpretare per una deficienza od assenza della funzione di una parte di quest'apparato.

Brissaud farebbe una distinzione tra mixedema tiroideo e mixedema paratiroideo.

Alcuni vogliono che le paratiroidi concorrano allo sviluppo del morbo di Basedow. Da ricerche sperimentali (Vassale, Moussu, Lisena) è provato che la soppressione delle paratiroidi in animali produce i fenomeni acuti della cachessia strumipriva.

Esse dànno buoni risultati nella cura del Basedow e fanno sparire gli accidenti acuti tetanici negli animali tiroidectomizzati, senza modificare granchè gli altri accidenti della cachessia strumipriva.

Questi accidenti acuti s'avvicinerebbero più ai fenomeni basedowiani che a quelli mixedematosi e non sembrerebbe affatto contestabile che l'alterata funzione delle paratiroidi contribuisse alla produzione del Basedow (Borger, Garnier).

Forse per avere il gozzo esoftalmico occorrerà che tutto il sistema ghiandolare tiro-paratiroideo sia alterato, mentre nel gozzo comune, in cui le lesioni anatomo-patologiche sono ad un dipresso le stesse, l'integrità della funzione paratiroidea ostacolerà l'insorgenza dei fenomeni basedowiani o per lo meno farà sì che s'abbiano solo fenomeni di tiroidismo. Ma siamo puramente nel campo delle ipotesi.

Un altro appoggio alla teoria tireogena vien dato dalle ricerche

chimiche della sostanza tiroidea, del secreto tiroideo e da quelle del ricambio materiale praticate sia in casi clinici di Basedow, sia in quelli sperimentali. La tireo-proteide di Notkin, se prodotta in eccesso o non neutralizzata, produce il mixedema; l'enzima tiroideo normalmente neutralizza la tireo-proteide e mantiene l'equilibrio fisiologico, in eccesso invece produce il Basedow.

Renaut ammette una fase di ipertiroidizzazione solo all'inizio della malattia basedowiana, che promuove nella ghiandola il processo flogistico sclerotico, pel quale restano chiusi i linfatici e s'ha secrezione di una sostanza colloidea diversa da quella normale, chiamata *tiromucoina*. Questa sostanza nel gozzo esoftalmico non potendo più riversarsi nei linfatici, va direttamente nel sangue per le vie delle vene determinando l'intossicazione.

Ma conoscenze più esatte abbiamo sulla tiroidina di Baumann. La scoperta, dice Kocher, della presenza del iodio nella tiroide ha già spiegato una serie di sintomi basedowiani; poichè le esperienze sul iodismo e tireoidismo ci fanno conoscere le alterazioni del ricambio e quelle del sistema nervoso.

Il contenuto iodico nella tiroide basedowiana è inferiore alla norma, mentre quello fosforico è aumentato; nell'urina dei basedowiani s'è trovato abbondante iodio. Tuttavia Kocher conclude che la spiegazione della fenomenologia basedowiana come semplice iodismo rispettivamente tireoidismo non è ancora abbastanza soddisfacente.

Certamente, per svariati processi chimici che possono avvenire nella tiroide, si producono altre sostanze che concorrono alla loro volta a completare il quadro clinico del Basedow, sostanze che richiedono ulteriori ricerche per essere conosciute. Però Kirnberger, considerando il Basedow come un avvelenamento da iodio, ottenne in due casi buoni risultati colla somministrazione degli antidoti del iodio.

Numerose ricerche vennero pur fatte sul ricambio materiale dei basedowiani. Müller, Lustig, Scholz, Matthes, Kocher, Magnus-Levy, Hirschlaff, ecc., riscontrarono periodi di aumentata distruzione

di albumina, di eliminazione d'urea, di esagerato ricambio respiratorio coincidenti coll'esaltazione dei sintomi del morbo. In questa malattia si trovarono anche alterazioni nel bilancio del fosforo, nel senso di una maggior eliminazione dell'acido fosforico.

Tedeschi conclude che le alterazioni del ricambio nei basedowiani si debbono mettere in dipendenza della funzione tiroidea, poichè esse si attenuano o scompaiono allorquando s'asporti parzialmente la tiroide sia all'uomo, sia al cane basedowiano.

Baduel, Daddi, Marchetti ritengono il diabete intestinale di acido fosforico, riscontrato in un caso clinico di Basedow, come un fatto che dimostra il rapporto esistente fra la malattia e la funzione della tiroide e che avvalora la teoria tiroidea nel morbo di Flaiani.

Ma la miglior base di sostegno a favore della teoria tireogena è data, senza alcun dubbio, dai buoni risultati della strumectomia. Ormai si contano a centinaia i casi di morbo di Basedow guariti coll'ablazione parziale della tiroide. Noi portiamo a questa teoria un contributo clinico di 15 casi con 8 guarigioni, 6 miglioramenti, 1 morto.

Nei nostri casi non s'è notata la coesistenza di fenomeni basedowiani e mixedematosi, nè un graduale passaggio della forma basedowiana in quella di cachessia strumipriva; abbiam notato in qualche caso l'insorgenza di fenomeni tetanici in seguito all'esportazione troppo estesa della tiroide ingrossata, fenomeni che tosto sono scomparsi colla somministrazione dei preparati della tiroide. Abbiam poi rilevato che l'opoterapia prima dell'operazione, ha aumentato ed aggravato la sindrome basedowiana.

Quindi dal peggioramento della cura tiroidea, dall'aver riscontrato la tiroide sempre ingrossata (iperplastica) con sintomi di ipervascolarizzazione e dalla guarigione e miglioramenti ottenuti colla strumectomia, concludiamo che nei nostri casi l'intossicazione è stata prodotta da ipertiroidizzazione più che da distiroidizzazione, cioè più da iperfunzione, secondo la teoria di Möbius, che da alterata funzione della tiroide, secondo la teoria di Gauthier

Essendo perciò la ghiandola tiroidea la vera sorgente di velen che intossicano l'intero organismo, il miglior metodo per allontanare questi veleni e di impedirne la produzione è certamente quello che abolisce addirittura la loro causa, cioè l'estirpazione parziale dello struma.

Ma allora come si spiegano i buoni risultati ottenuti colla simpaticectomia da Jaboulay, Gérard, Jonnesco, Marchant, Faure, Abadie, Merches, Juvara, Penguies, Depage, Tomaselli, ecc.?

Ammesso pure che non s'abbiano con tale metodo di cura i successi che s'ottengono colla strumectomia, pur tuttavia sono ormai registrati troppi casi di guarigione e di miglioramento colla resezione del simpatico per non attribuire a questa un certo qual valore curativo.

Dalla statistica di Gérard-Marchant s'hanno 8 casi di guarigione, 20 miglioramenti, 3 insuccessi, 8 casi di morte; alcune guarigioni sono state constatate dopo 3-4 anni; 5 casi di morte avvennero subìta l'operazione, 3 casi in seguito.

Jonnesco, di 10 operati, ha ottenuto in 6 la guarigione, osservata da 2 a 4 anni dopo la resezione, in 4 miglioramento; però in una recente Relazione, fatta alla Società di Chirurgia di Bucarest, 1904, sulla resezione del simpatico cervicale, Jonnesco ha detto che per giudicare del risultato terapeutico bisogna attendere un certo tempo, passando gli operati per una fase incerta, durante la quale i disturbi basedowiani possono esagerarsi per scomparire poi più tardi; in caso della loro persistenza, ha aggiunto che è consigliabile la tiroidectomia subtotale.

Rehn riporta una statistica di 32 casi operati di simpaticectomia, di cui 9 guariti = 28 %; 16 migliorati = 50 %; 4 insuccessi = 12 %; 3 morti = 9 %.

Curtis ha praticato la simpaticectomia in 7 casi, di cui 4 con successo, 2 morti in seguito all'intossicazione tiroidea, uno in seguito alla narcosi. Secondo l'Autore, la resezione del simpatico cervicale porta al morbo di Basedow vantaggio uguale a quello dell'esportazione parziale della tiroide.

I sintomi che presto scompaiono con tale metodo sono quelli oculari, gli altri impiegano maggior tempo e talora non restano modificati. Per dare poi un giudizio sul reale successo della simpaticectomia naturalmente è importante sapere se le arterie tiroidee siano state risparmiate.

Ad ogni modo, dato pure, come già si disse, che i risultati della simpaticectomia siano meno buoni di quelli della strumectomia, tuttavia da essi si deduce che il simpatico è impegnato nell'esplicazione del morbo di Basedow. Ma non basta l'azione del simpatico-cervicale a spiegarci i fenomeni cardinali della malattia, poichè i fenomeni vasomotori si estendono non solo al capo e collo, ma a tutto il corpo, ed allora bisogna ammettere l'intervento di tutto il simpatico. Però con questa ipotesi non possiamo darci ragione dei disturbi psichici, dell'emotività ed eccitabilità facile, della prostrazione, tremore, spasmi, ecc., e questi fenomeni dinotano che anche il sistema nervoso cerebrale prende parte nello sviluppo del quadro clinico basedowiano.

Ma se quasi tutto il sistema nervoso cerebro-spinale rimane turbato ed entra in azione, l'esportazione del solo simpatico cervicale deve produrre poco effetto benefico sul decorso della malattia.

« L'agente nocivo, morboso, partente dalla tiroide, vera fabbrica « di veleni in questo caso, passa nel circolo, fissa e localizza so- « vratutto la sua azione sulla regione bulbo-protuberenziale; la « funzione di questi centri nervosi importanti resta turbata, alte- « rata, s'ha allora una reazione a carattere specialmente vasomo- « torio, che s'esplica sulle origini bulbo-spinali del simpatico e « lungo i cordoni nervosi da esse partenti. Quindi tra tiroide e « centri nervosi si formerebbe un circuito per mezzo del simpatico, « la simpaticectomia romperebbe il circuito bulbo-simpatico-tiroideo « (Sergio Pansini), mentre la strumectomia ne toglierebbe subito « la causa ».

Gli effetti tossici del secreto tiroideo possono agire a seconda della loro intensità non solo sui centri nervosi bulbari, ma anche sugli altri centri vasomotori, per modo che quasi tutto il sistema

nervoso entra in azione nella produzione della sindrome basedowiana. Con questo concetto patogenetico si spiegano facilmente tutti i fenomeni che si possono osservare nel decorso della malattia: fenomeni vasomotori, disturbi motori e sensitivi, disturbi psichici, la febbre, la diminuita resistenza dei globuli rossi, le svariate alterazioni di ricambio, l'aumentata tossicità dell'urina, le lesioni trofiche, ecc., e si può conciliare la teoria tireogenetica colle varie altre ipotesi emesse sullo sviluppo della malattia ed in pari tempo si possono ragionevolmente comprendere i buoni risultati della strumectomia non solo, ma anche quelli della simpaticectomia e della recente siero-terapia.

La moderna siero-terapia adunque, esperimentata da Wilhelm Goebel, Lanz, Giofredi, Bourgart, Schultes, Hofbauer, Christensen, ecc., avente lo scopo di combattere collo siero e latte di animali tireoidectomizzati i prodotti morbosi della tiroide iperfunzionante, porta un altro valido appoggio alla teoria di Möbius.

BIBLIOGRAFIA

ABADIE, *Nature et traitement du goître exophthalmique*, « Arch. d'Ophth. ». Paris, 1896.

ALLEN STARR, « Lancet », 1899; « Med. News », 1896.

ANGERER, *Ueber die Behand. des Kropfes mit Schild.* « Therapeut. Wochenschr. », 1896.

ARAN, *De la nature et trait. de l'affection connue sous le nom de mal de Basedow*, « Bull. Acad. de Méd. ». Paris, 1860.

ASKANAZY, *Pathol. Anat. Beitr. z. Kenntnis d. Morb. Based.*, « Dtsch. Arch. f. klin. Med. », Bd. 65, 1898.

AULD, *On the effect of thyroid extract in exophth. goitre*, « Brit. medical Journal », 1894.

BADUEL-DADDI-MARCHETTI, *Ricerche sul ricambio materiale in un caso di morbo di Flaiani*, « Clinica moderna », N. 1, 1904.

BALLET, « Revue de méd. », 1888.

— et ENRIQUEZ, *Goître expérim. par injections sous-cutanées de liquide thyroïdien*, « Semaine méd. », 1894.

— — *Des effets de l'hyperthyréoïd. expérim.*, « Med. mod. », 1895.

BAUMANN, « Zeit. f. phys. Chemie », 1895.

BECLÈRE, « Semaine méd. », 1894; « Riforma medica », 1894.

BERTHA WILNER, *Ende resultate nach operat. Behand. der Based. Krank.* « Beitr. z. klin. Chir. », Bd. 29.

BERARD, Congrès franç. de Chir., 1898.

BIENFAIT, « Journal de Neurol. », 1902.

BOUILLAUD, « Gaz. des Hôpit. », 1862.

BOURGARDT, « Méd. contemp. », N. 4, anno VII.

BRISSAUD, *Corps thyroïde et maladie de Basedow*. Congrès franç. d. méd. alién. et neurol. Bordeaux, 1895.

BRUNNER, *Erfahrungen und Studien der Wundinfection und Wundbehandlung*, 1898.

BUSCHAN, *Die Based. Krankheit*, « Wiener med. Wochenschr. », 1895.

CARDARELLI, *Le malattie nervose e funzionali del cuore*. Napoli, 1882.

CARLE, *Contributo alla chirurgia del tiroide*. Torino, tipografia Roux e Frassati, 1899.

CHARCOT, *Sur la maladie de Basedow*, « Gaz. hebd. », 1859.

CRISTIANI, *Morbo di Basedow con psicosi melanconica*, « Clinica Med. », 1902.

CURTIS, « Centralblatt f. Chir. », N. 43, 1903.

CYON, *Beiträge z. Physiol. d. Schildd. u. des Herzens*, « Pflüger's Archiv », Bd. 70, 1898.

DEPAGE, *A propos de la pathogénie et trait. d. goître exophth.*, « Ann. Soc. belge d. Chir. », 1897.

DURDUFI, *Zur Pathogenese d. Morb. Based.*, « Deutsch. med. Wochen. », 1887.

EHRICH, *Klinische u. anat. Beitr. z. Kennt. d. Morb. Based.*, « Beitr. z. klin. Chir. », Bd. 28, 1900.

EBSTEIN-SCHWALBE, *Manuale di Medicina pratica.*

EULENBURG, *Die Based. Krank.*, « Deutsch. med. Wochen. », 1894.

FARNER, « Wirchow's Arch. », Bd. 143, 1896.

FILEHNE, *Zur Pathol. d. Based. Krank.*, « Sitzber. d. physik.-med. Ges. ». Erlangen, 1879.

FRAENKEL, « Berl. klin. Wochenschr. », Bd. 25, 1888; « Wiener med. Blätter », 1895.

FRIEDHEIM, XXXIV° Congresso della Società tedesca di Chirurgia, 1905.

GAUTHIER, *Du goître exophthalmique*, « Mém. de l'Acad. de Méd. », 1885.

GÉRARD-MARCHANT, *De la résection bilatérale du grand sympathique*, « Gaz. d. Hôpit. », 1897.

GIOFFREDI, « Semaine méd. », 189 ; « Gazz. Ospedali e Cliniche », 1903.

GREENFIELD, « Brit. med. Journal », 1893.

GUTTMANN, *Based. Krank.*, « Eulenburg's Realencyklopédie », Bd. 2, 1880.

HAEMIG, *Anatom. Untersuchungen über Morb. Based.*, « Arch. f. klin. Chir. », Bd. 55, 1897.

HAMMOND, *A contribut. to the study of exophth. goitre*, « New-York med. Journ. », 1890.

HARRIS, « British medical journal », N. 2105, 1901.

HEZEL, *Beitr. z. Pathol. Anat. d. Morb. Based.*, « Dtsch. Zeitschr. f. Nerv. Heilk. », 1893.

HIFFELSHEIM, *Considér. sur la nature du goître exophth.*, « Gaz. hebd. », 1862.

HIRSCHLAFF, *Zur Path. u. Klin. d. M. Basedowii*, « Zeit. f. kl. Med. », Bd. 36.

HOFBAUER, *Typische Aterustörungen bei Morb. Based.*, « Mitteil. a. d. Grenzg. d. Med. u. Chir. », 1903.

JABOULAY, *Section du sympathique cervical dans le goitre et la maladie de Basedow*, « Lyon méd. », 1897.

JACKSON, « Journal of cutaneous and genito-urinary diseases », 1894.

JONNESCO, *Traitement clin. du goître exophthalmique*, « Presse méd. », 1897; « Gaz. hebd. d. méd. », 1898; Soc. di Chirurgia di Bucarest, 1904.

KIRNBERGER, *Zur Therapie der Basedow'schen Krankheit*, « Zentralblatt f. Chir. », N. 5, 1904.

KÖBEN, *De exophth. struma cum cordis affectione.* Dissert. Berlin, 1895.

KOCHER A., *Ueber Morbus Basedowi*, « Mitteil. a. d. Grenzg. d. Med. u. Chir. », Bd. 9, 1902.

KRAUS, « Wien. Klin. Wochenschr. », 1899.

KRÖNLEIN, « Beitr. z. klin. Chir. », 29, 1901 ; « Münchner med. Wochen. », 1894.

LANZ, *Weitere Mitteil. über serotherapeutische Behand. d. Morb. Based.*, « Münchner med. Wochenschr. », 1903.

LEMKE, *Ueber Diagnose u. Therapie des Morb. Based.*, « Deutsche med. Wochen. », Bd. 20, 1894.

— *Ueber chirur. Behand. d. Morb. Based.*, Idem, Bd. 17-18, 1891-1892.

LUSTIG, *Unters. über d. Stoffwechsel bei d. Basedow'schen Krankheit.* Inaug. diss. Wuntzburg, 1890.
MACPHALL, « The Lancet », 1894.
MAGNAUGHTON JONES, « British med. Journal », 1874.
MARIE, *Sur la nature de la maladie de Basedow.* Soc. méd. des hôpit., 1894.
— *Maladie de Based. et goître basedowiforme.* Soc. méd. des hôpit. », 1897.
MAUDE, *Some rare clinical points in Graves'disease,* « St. Barth. Hosp. Rep. », 1894.
MATTHES, *Zum Stoffwechsel bei M. Basedowi,* « Verhandl. d. Congresses f. innere Medicin », 1897.
MAGNUS-LEVY, *Ueber d. respirat. Gaswechsel unter d. Einfluss d. Thyroidea,* « Berl. klin. Wochen. », 30, 1895.
MIKULICZ (de Breslaw), « Revue de Chirurgie », 1896.
— *Die chir. Behand. d. Based. Krank.,* « Berlin klin. Wochen. », Bd. 32.
— et REINBACH, *Ueber Thyreoidismus bei enfachen Kropf.,* « Mitteil. a. d. Grenzg. d. Med. u. Chir. », Bd. 8, 1901.
MÖBIUS, *Ueber das Wesen der Based. Krankheit,* « Centralbl. f. Nervenheil. », 1887.
MÜLLER F., « Deutsche Arch. klin. Med. », Bd. 51, 1893.
— « Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. », Bd. 19, 1896.
NOTKIN, « Semaine médicale », 1895 ; « Wien. med. Wochenschr. », 1895-96.
OTTO LANZ, *Ueber Schilddrüsenfieber und Schilddrüseintoxication,* « Mitteil. a. d. Grenzg. d. Med. », 1901.
OSWALD, *Ueber die Funktion der Schild.,* « Münch. med. Wochenschr. », 1899.
— *Die Eiweiskörper der Schild.,* « Hoppe Seyler's Zeitschr. f. phys. Chem. », Bd. 27.
PALADINO, *Contributo alla fisiologia patologica del gozzo esoftalmico,* « Movimento chirurgico med. », 1895.
PÉAN, *Sur le traitement chir. du goître exophth.,* « Bull. de l'Acad. de Méd. », 1897.
RABAIOLI REGOLO, *Sul morbo di Flaiani,* « Gazz. Ospedali e Cliniche », 1902.
RANZY, Thèse de Lyon, 1887.
REHN, *Die chir. Behand. d. Morb. Based.,* « Mitteil. a. d. Grenzg. d. Med. », Bd. 7, 1901.
REINBACH, *Die Erfolge der operat. Therapie bei Based. Krankheit,* « Mitteil. a. d. Grenzg. d. Med. », Bd. 6, 1900.
RENAUT, *Corps thyroïde et malad. de Basedow.* Congr. franç. de méd. alién. et neurol., Bordeaux, 1895.
RENDU, *De la maladie de Basedow,* « Gaz. hebd. », 1888.
REYMOND, « Centralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. », Bd. 5, 1894.
REVERDIN, « Revue médicale de la Suisse », 1882-83.
RIEDEL, *Chir. Behand. d. Based. Krank.,* « Centralbl. f. Chir. », 1899.
RYDIGGIER, *Ueber die Enderesultate nach Unterbindung d. zuführ. Arterien b. Struma,* « Arch. f. klin. Chir. », Bd. 40.
ROUX, *Remarques sur 115 opérations du goître,* « Zeitsch. f. T. Kocher ». Wiesbaden, 1891.

SALMON, *Sulla patogenesi della malattia del Basedow*, « Clinica moderna », N. 31, 1904.

SCHOLTZ, *Ueber d. Einfluss d. Schildrüsenbehandl. a. d. Stoffw. bei M. Basedowii*, « Centralblatt f. inn. Med. », 1895.

SCHULTES, « Gazz. Ospedali e Cliniche », N. 33, 1903.

SCHULZ, *Ueber morb. Based. u. s. operat. Behand.*, « Berlin Klin. », 1898. — « Beitr. z. klin. Chir. », Bd. 30, H. 3.

SÉE, *Traité des malad. du cœur, étiolog. et chimique*. Paris, 1889.

SMITH, « Brit. med. Journal », Jan. 96.

SORGO, « Centralbl. f. d. Grenzgebiete », 1898.

SPENCER, *Exophth. goitre with complications*, « Med. Current ». Chicago, 1894.

TEDESCHI, « Gazzetta Ospedali e Cliniche », 1902. Reale Accademia di Medicina di Torino, 1903.

TILLAUX, *Thyroïdectomie p. n. goître exophth.*, « Bull. d. l'Acad. d. Méd. », 1880-81.

TOMASELLI, *Contributo alla terapia del Basedow colla simpaticectomia*, « Gazzetta Ospedali e Cliniche », 1902.

TRICOMI, « Il Policlinico », 1896.

TROUSSEAU, *Du goître exophth.*, « Gaz. des hôpit. », 1863.

VASSALE, « Rivista sperimentale di Freniatria », 1892.

VERMEHREN, « Deutsche med. Wochenschr. », 1893.

VIGOUROUX, *Patogenesi e cura del gozzo esoftalmico*, Accad. di Medicina di Parigi, 1898.

WETTE, *Betr. z. symptomat. med. chir. Behand. des Kropfes, sowie über die Abhängigkeit d. Morb. Based.*, « Archiv f. klin. Chir. », Bd. 44, 1892.

WOLFF, *Ueber die halbseitige Kropfexstirpation b. Based. Krank.*, « Mitteil. a. d. Grenzg. d. Med. », Bd. 3, 1898.

WÖLFLER, *Die chir. Behandlung d. Morb. Based.* Berlin, 1891, 3 Teil, p. 86.

Torino — Stabilimento Tipografico VINCENZO BONA, via Ospedale, 3.